

# BIODERMA

## CONGRESS REPORTS

### Bioderma Congress Reports EADO 2024

Comptes rendus rédigés par le Dr Oriol Yélamos (Dermatologue, Espagne)

#### LES BIOMARQUEURS ANCIENS ET NOUVEAUX DANS LE MÉLANOME

Orateur : Pr Caroline Robert (Paris, France)

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

Il existe différents types de biomarqueurs : les biomarqueurs pronostiques, les biomarqueurs prédictifs (qui prédisent la réponse au traitement) et les biomarqueurs à la fois pronostiques et prédictifs.

Les biomarqueurs doivent présenter une sensibilité et une spécificité très élevées, avec une aire sous la courbe proche de 1.

La stadification (scanner, LDH, statut BRAF, comorbidités...) est en soi un moyen de classer nos patients en différentes catégories.

Nous allons examiner différents biomarqueurs.

#### La LDH : un biomarqueur ancien

Même en cas de LDH élevée, les nouvelles thérapies (immunothérapie, thérapies avancées) présentent un bénéfice, mais l'issue du traitement est moins favorable qu'en cas de LDH normale. Pourquoi ? A priori, une LDH élevée signifie une charge tumorale élevée, mais le niveau de LDH est également lié au micro-environnement tumoral, au métabolisme et à un environnement plus acide, ce qui a un impact négatif sur les voies oncogéniques.

Il existe 5 isoformes différentes de LDH, qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme. À vrai dire, quand nous demandons le niveau de LDH dans le cadre des analyses sanguines traditionnelles, nous ne mesurons pas la LDH elle-même, mais plutôt une réaction menée par l'enzyme LDH. Le groupe du Dr Robert a donc étudié les différentes isoformes de la LDH et découvert que la LDH1 était bonne et la LDH4 mauvaise. Son équipe a montré qu'il est recommandé de vérifier non seulement si la LDH est élevée ou normale, mais aussi d'évaluer le rapport LDH1/LDH4.

#### PDL1

Elle est exprimée dans les cellules tumorales et induite par l'IFN-gamma. Le problème est que la PDL1 n'est pas exprimée de manière homogène dans la tumeur et peut également être exprimée par des cellules autour de la tumeur.

Logiquement, la réponse au traitement devrait être meilleure quand l'expression de PDL1 est élevée, mais en réalité, malgré une certaine tendance, il n'y a pas d'association statistique claire.

Il existe un nouveau test : la ligature de proximité de PD1/PDL1, qui semble être un test prometteur pour prédire la réponse au traitement. À noter cependant que cette méthode n'est pas encore très répandue et reste très coûteuse.

#### TMB (charge mutationnelle tumorale)

Le raisonnement est le suivant : qui dit plus de mutations, dit plus de néo-antigènes et donc une meilleure réponse au traitement. Le problème est que, s'il est vrai qu'une tendance à une meilleure réponse dans les

tumeurs à TMB élevée a été observée, ce n'est pas le cas dans toutes les études. L'important n'est donc pas le nombre de mutations, mais le nombre de mutations clonales trouvées.

## **Classificateurs multi-omiques dans le cadre des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) en traitement du mélanome, signatures transcriptomiques**

L'association de plusieurs techniques moléculaires représente l'avenir, mais cette méthode ne peut pas être utilisée systématiquement à l'heure actuelle en raison de son coût élevé.

### **Biopsie liquide**

De nombreuses études analysent l'ADN tumoral circulant (ADNtc). L'ADNtc est rarement présent dans le sang au niveau des mélanomes précoces, mais il est fréquemment présent (90 %) dans les mélanomes avancés. C'est pourquoi il peut être potentiellement utilisé pour détecter les mélanomes agressifs. Les problèmes sont liés à la technique de détection, car à l'heure actuelle, nous ne connaissons pas le seuil d'ADNtc qui est cliniquement pertinent. C'est pourquoi la biopsie liquide n'est pratiquée qu'à des fins de recherche, puisqu'il n'existe pas de méthodologie standard. Malgré tout, l'analyse de l'ADNtc est indubitablement l'une des techniques les plus prometteuses.

### **Cellules de transport des lymphocytes T**

Certaines cellules endothéliales pourraient constituer un bon biomarqueur thérapeutique dans le cadre des ICI.

### **Microbiome intestinal**

La réponse aux anti-PD1 est également associée à certains micro-organismes intestinaux. Une session entière sera consacrée à ce sujet.

### **Réponse clinique précoce**

Les patients qui répondent rapidement aux ICI s'en sortent très bien. Ce peut donc être un très bon marqueur.

## **LES TUMEURS SPITZOÏDES**

Orateur : Dr Aimilios Lallas (Grèce)

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

Les tumeurs spitzoïdes ont connu une histoire particulière depuis leur premier diagnostic dans les années 1940 par le Dr Sophie Spitz. Si elles sont initialement classées parmi les mélanomes juvéniles, on observe que seuls 9 % des patients décèdent, dans un contexte où chez l'adulte, la mortalité atteint 90 %. Nous savons aujourd'hui que la plupart de ces lésions sont simplement des nævi particuliers appelés nævi de Spitz (NS). Nous savons également que 80 % de ces nævi disparaissent avec le temps.

Les NS présentent généralement 3 motifs au dermoscope : motif en étoile, vaisseaux en points, réseau négatif. En outre, ils sont généralement symétriques. Malgré tout, le NS peut être asymétrique et présenter des structures caractéristiques des mélanomes. Pour compliquer les choses, certains mélanomes spitzoïdes semblent parfaitement normaux et symétriques. De plus, après exérèse, certaines lésions ne sont pas facilement diagnostiquées comme bénignes ou malignes : ce sont les tumeurs de Spitz atypiques (TSA). Heureusement, le taux de survie associé aux TSA est de 99 %.

L'âge est déterminant : avant 12 ans, ces lésions sont généralement des NS, alors qu'après 12 ans, 13 % des lésions spitzoïdes sont des mélanomes. C'est pourquoi chez les patients de plus de 12 ans, les lésions spitzoïdes sont excisées. Chez les patients de moins de 12 ans, il est possible de surveiller les lésions qui sont symétriques et en étoile (ou il est possible de ne rien faire).

## **QUOI DE NEUF DANS LE CARCINOME AVANCÉ ?**

Orateur : Pr Axel Hauschild (Kiel, Allemagne)

L'incidence des carcinomes est en augmentation, tout comme celle des carcinomes avancés. À noter que les carcinomes ne comprennent pas seulement les carcinomes épidermoïdes et les CBC, mais aussi les sarcomes, entre autres.

### **Le carcinome épidermoïde avancé**

Avant les nouveaux traitements tels que l'immunothérapie, la survie était inférieure à 3 ans dans les cas de carcinomes épidermoïdes avancés. Heureusement, nous disposons aujourd'hui de traitements efficaces tels que le *cémiplimab* et le *pembrolizumab*, qui affichent des taux de réponse de l'ordre de 30 à 50 % face aux tumeurs avancées.

Par ailleurs, nous disposons désormais de données dans le cadre du traitement néoadjuvant, qui montrent des résultats prometteurs, en particulier quand une réponse pathologique complète est obtenue. Il est donc possible que, chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde avancé, il ne soit pas nécessaire d'administrer une immunothérapie adjuvante supplémentaire (comme dans les cas de mélanomes). Nous avons donc besoin de données et de biomarqueurs pour savoir chez quels patients un traitement adjuvant peut présenter un bénéfice après un traitement néoadjuvant (cette approche est appelée traitement périopératoire -> néoadjuvant + chirurgie + adjuvant). Pour l'instant, le problème est que les données sont peu nombreuses et que ces schémas thérapeutiques ne sont pas approuvés.

Il existe également des données concernant l'association thérapeutique *ipilumab* + *nivolumab* comparativement au *nivolumab* en traitement très court avant la chirurgie. Une autre étude s'est intéressée à l'*avélumab* en association avec le *cémiplimab* avant la chirurgie. Pour pouvoir émettre des conclusions, davantage de données sont nécessaires.

Des traitements intralésionnels sont également utilisés face au carcinome épidermoïde et face au CBC : *cémiplimab* intralésionnel, daromun intralésionnel, RP1 intralésionnel... Bien que préliminaires, les données sont prometteuses.

### **Le CBC avancé**

Le CBC avancé est désormais stratifié selon une nouvelle classification EADO (Peris K et al. Eur J Cancer 2019). Les deux traitements traditionnels sont le *vismodégib* et le *sonidégib*, mais en deuxième ligne, nous avons le *cémiplimab*, qui est utilisé en cas de progression sous inhibiteurs de la voie sonic-hedgehog (ISH) ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux ISH.

Une étude pilote utilisant le *sonidégib* en association avec le *cémiplimab* semble prometteuse, mais aucune donnée n'est encore disponible.

### **L'angiosarcome**

Dans les angiosarcomes très avancés, l'association *ipilumab* + *nivolumab* pourrait constituer une option. Pourquoi ? Une étude utilisant cette association face au sarcome de Kaposi a montré un taux de réponse de 78 %.

### **Le carcinome à cellules de Merkel (CCM)**

L'avélumab est le seul médicament approuvé pour le traitement du CCM. Il affiche un taux de réponse de 40 % (pas très bon, mais meilleur que les options précédentes). Il est donc possible d'améliorer les traitements et de trouver des associations thérapeutiques.

## **MESSAGES MÉDICAUX POUR LA PHOTOPROTECTION**

Orateur : Dr Bataille, Dr Brochez, Dr Susana Puig, et Dr. Wunderlich

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

Le Dr Bataille (Lille, France) a présenté les avancées des campagnes Euromelanoma et a insisté sur la nécessité d'utiliser des messages intuitifs et non des messages agressifs dans la lutte contre la surexposition aux UV et le cancer de la peau.

Le Dr Brochez (Creil, France) a décrit les recommandations de l'EADO concernant l'exposition aux UV. Les directives commencent par souligner que les bains de soleil et les séances d'UV ne sont jamais sans danger. À vrai dire, l'utilisation des crèmes solaires est également liée à une forte exposition aux UV, car elle donne, à tort, l'impression d'être protégés. Or l'exposition intentionnelle au soleil induit un comportement à risque qui augmente l'exposition aux UV. La troisième recommandation est d'utiliser des mesures de protection contre les UV lorsque l'indice UV est égal ou supérieur à 3. Pour ce faire, il faut éviter l'exposition au soleil, se couvrir, porter des chapeaux à larges bords, des lunettes de soleil et une crème solaire SPF 30 à 50.

Le Dr Susana Puig (Barcelone, Espagne) a parlé des messages relatifs à l'exposition au soleil dans le cadre des loisirs et des activités professionnelles. Il existe un lien entre le nombre de cancers de la peau et le nombre de jours de vacances au soleil. Il est également important de souligner que la photoprotection ne consiste pas uniquement à appliquer une crème solaire, mais englobe également les vêtements, les lunettes... La photoprotection est importante pour prévenir le cancer de la peau, mais aussi pour prévenir le photovieillissement et l'hyperpigmentation. Par conséquent, même les personnes à la peau sombre doivent se protéger du soleil pour éviter le photovieillissement et l'hyperpigmentation. Un autre élément très pertinent est la sensibilisation dans le cadre professionnel. Quand les travailleurs reçoivent des outils de protection solaire et qu'on leur explique comment les utiliser (c'est-à-dire comment appliquer la crème solaire), leurs comportements photoprotecteurs s'améliorent.

Le Dr Wunderlich (Paris, France) a parlé des habitudes en matière de photoprotection en Europe. 10 % des Européens font des séances d'UV, chiffre qui s'accompagne d'un gradient nord-sud (plus de séances dans les pays du nord). Par ailleurs, dans la plupart des pays d'Europe, les personnes appliquent une crème solaire en cas d'exposition de plus d'une heure, sauf en Espagne, Ukraine, Moldavie... Enfin, les campagnes Euromelanoma s'efforcent de fournir des informations sur la protection solaire, organisent des campagnes de dépistage annuelles et promeuvent une bonne hygiène de vie en ce qui concerne l'exposition au soleil.

## PRISE EN CHARGE DES KÉRATOSES ACTINIQUES (KA) ET CHAMP DE CANCÉRISATION

Orateurs : Dr Conceta Fargnoli, Dr Kandolf, Dr Mosterd, et Dr Kellener-Smeets

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

Le Dr Conceta Fargnoli (Aquila, Italie) a décrit les concepts de kératose actinique, de champ de cancérisation et d'épidémiologie. La KA affiche une prévalence de 14 % dans le monde. La KA peut régresser spontanément dans 15 à 53 % des cas, ou évoluer en un carcinome épidermoïde infiltrant chez 0,1 à 16 % des patients. La KA peut être classée selon la classification d'Olsen (I à III, selon le degré d'épaisseur). Le concept de champ de cancérisation n'est pas standardisé, mais il désigne les lésions liées au soleil autour des zones de KA. Certaines caractéristiques permettent de soupçonner un carcinome épidermoïde infiltrant : grade III dans la classification d'Olsen, présence de vaisseaux en points, glomérulaires ou polymorphes au dermoscope.

Le Dr Kandolf (Serbie) a évoqué les facteurs qui influencent le choix du traitement. Le principal problème dans le traitement de la KA est que nous ne savons pas si une KA plate de grade I peut évoluer en un carcinome épidermoïde infiltrant. Nous devons donc discuter des traitements avec les patients, puisque l'objectif de la prise en charge est de prévenir l'évolution en un carcinome épidermoïde. Weinstock et al. ont étudié l'administration préventive de 5-fluorouracil (5-FU) topique, qui a permis une réduction des carcinomes épidermoïdes. Toutefois, cet effet ayant disparu après 4 ans, il s'avère nécessaire de répéter le traitement. Nous choisissons le traitement en fonction de plusieurs facteurs : nombre de lésions, observance, traitement court ou long, traitement à domicile ou en cabinet, âge et comorbidités, immunosuppression. Il existe également des localisations particulières, comme la lèvre inférieure ou les oreilles, qui présentent un risque élevé de carcinome épidermoïde et peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

Le Dr Mosterd (Maastricht, Pays-Bas) a passé en revue les différentes modalités de traitement face à la KA. La cryothérapie est peu coûteuse et facile à mettre en œuvre, mais son efficacité dépend de l'utilisateur et, comparativement au 5-FU ou à l'*imiquimod*, les résultats sont moins bons. Les traitements au laser (CO2 ou traitements ablatifs à l'Erbium) peuvent donner de bons résultats, mais ils sont coûteux. Elle a ensuite abordé le traitement du champ de cancérisation : le 5-FU est le traitement le moins coûteux, mais il provoque une irritation importante ; l'*imiquimod* est un bon traitement médicamenteux face au CBC, mais il faut être prudent chez les patients transplantés ; le *resiquimod* est un nouveau médicament, dont les résultats ne sont toutefois pas concluants ; le diclofénac 3 % est très bien toléré, mais peu efficace ; la *tirbanibuline* est le médicament le plus récent et présente l'avantage de pouvoir être appliqué pendant 5 jours ; la photothérapie dynamique (PTD) est un traitement en cabinet qui améliore l'observance, mais peut être douloureux. Étant donné que le traitement de la KA sera très probablement répété, il est important de traiter les effets indésirables, qui peuvent nuire à l'observance.

Le Dr Kellener-Smeets (Maastricht, Pays-Bas) a parlé du traitement personnalisé en cas de KA. Elle a présenté les dernières directives de l'EADV pour la prise en charge de la KA (Kaldorf et al, JEADV 2024).

Quand une seule lésion est présente, il est possible de mettre en place une autosurveillance ou au contraire d'administrer un traitement destructeur (cryothérapie, curetage) ou du 5-FU. En cas de lésions multiples, le 5-FU est le traitement le moins coûteux, mais chez les patients qui souhaitent éviter une réaction cutanée localisée, la tirbanibuline est un autre traitement possible. Parallèlement, la PTD présente une meilleure observance.

Enfin, chez les patients à haut risque (immunosuppression, lésions nombreuses), il est utile d'évoquer les mesures préventives telles que les rétinoïdes oraux ou la nicotinamide, en plus de répéter les traitements.

## NOUVEAUX TRAITEMENTS - LES CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS (ADC)

Orateurs : Dr Neri, Dr Eigentler, Dr Samimi, et Dr de Masson  
Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

### Principes des ADC

Dr Neri

Les ADC utilisent des médicaments fixés à des anticorps pour cibler les cellules tumorales. Il s'agit donc d'un anticorps auquel est fixé(e) une molécule / un médicament pour exercer une fonction bien précise. Ces molécules / médicaments peuvent être des anticancéreux (agents chimiothérapeutiques), des interleukines, des cytokines... selon l'objectif recherché (détruire une cellule, recruter des lymphocytes...). Logiquement, si nous utilisons des molécules qui ciblent précisément la tumeur, l'efficacité devrait augmenter et la toxicité devrait diminuer.

Dans le traitement du mélanome, il existe un ADC prometteur associant IL2 + TNF, appelé *daromun*.

Le *daromun* a été administré par voie intralésionnelle chez des patients atteints d'un mélanome de stade III et a montré des résultats positifs (en attente de présentation lors de l'ASCO 2024). Ce même ADC a été utilisé en traitement du CBC (carcinome basocellulaire) et les résultats seront publiés prochainement.

Le *daromun* (ADC associant IL2 + TNF) est administré par voie intralésionnelle plutôt que d'injecter directement l'IL2 ou le TNF afin que les molécules restent bien à l'intérieur de la tumeur. En d'autres termes, la présence d'un anticorps permet à ce traitement de se fixer sur la tumeur et d'y rester, alors que si l'on injecte directement les molécules, elles disparaissent rapidement.

Une autre approche thérapeutique intéressante est l'administration d'un ADC intralésionnel en association avec d'autres traitements tels que les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) ou les thérapies avancées. Cela permet d'augmenter l'efficacité de l'ICI.

Le Dr Neri a par ailleurs décrit le concept des anticorps bispécifiques, qui sont des anticorps dont un bras se fixe sur les cellules tumorales tandis que l'autre bras recrute des cellules immunitaires, généralement des lymphocytes T, bien que certains anticorps recrutent des lymphocytes NK.

## Les ADC en traitement du mélanome et du carcinome épidermoïde

Dr Eigentler

Le *glembatumumab védotine* est un nouvel ADC en traitement du mélanome qui cible la glycoprotéine NMB, c'est-à-dire une protéine membranaire. Cet ADC est plus efficace en cas de mutation BRAF. L'apparition d'une éruption cutanée est considérée comme un signe pronostique favorable. Le *glembatumumab védotine* a fait l'objet de deux essais de phase II en traitement du mélanome cutané métastatique avancé et en traitement du mélanome uvéal métastatique. En outre, un autre essai de phase II étudie cet ADC en association avec un ICI. PMEL17 est une autre protéine membranaire tumorale qui est ciblée par les traitements, notamment par le *camidanlumab tézirine*, actuellement en cours d'essai préclinique.

Des récepteurs sont également ciblés et à l'étude : HER3, AXL-107 et les récepteurs ETB (de l'endothéline B). Les traitements ciblant le stroma tumoral sont très prometteurs : plusieurs essais étudient actuellement un ADC associant IL2+TNF (*daromun*) face au mélanome et au CBC (carcinome basocellulaire).

En ce qui concerne le carcinome épidermoïde, plusieurs ADC sont disponibles en traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, mais aucun n'est spécifiquement conçu pour traiter le carcinome épidermoïde cutané. Parmi les antigènes prometteurs figurent, entre autres, le CD44v6 (l'ADC est le *bivatuzumab*) et le facteur tissulaire (l'ADC est le *tisotumab védotine*). Néanmoins, certains présentent une toxicité significative.

En résumé, le concept des ADC est ingénieux, mais nécessite d'identifier la bonne cible, car la plupart ne sont pas spécifiques et les toxicités sont fréquentes.

## Les ADC en traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM)

Dr Samimi

Pourquoi les ADC sont-ils nécessaires face au CCM ? Parce qu'environ 50 % des CCM résistent aux anti-PD1/PDL1.

Le *lorvotuzumab mertansine* est un anticorps anti-CD56 de première génération en traitement du CCM. Également étudié face à d'autres carcinomes, il présente des résultats précliniques prometteurs, mais les essais cliniques ont donné des résultats décevants, en particulier face aux carcinomes pulmonaires, où une toxicité importante est observée. La société Immunogen a cessé de développer ce médicament.

Le groupe du Dr Samimi à Tours a malgré tout continué d'étudier les anti-CD56 en traitement du CCM et a obtenu des résultats prometteurs au niveau des lignées cellulaires et dans les études in vivo. La toxicité potentielle reste une préoccupation majeure, car le CD56 est exprimé dans les lymphocytes NK sains. Pour réduire la toxicité, l'équipe du Dr Samimi a utilisé un nouvel ADC glycosylé, et d'autres recherches sont en cours.

Les particules du polyomavirus de Merkel pourraient potentiellement être utilisées comme cibles dans le traitement du CCM, mais cette approche est encore à l'étude.

## Les ADC en traitement des lymphomes cutanés

Dr de Masson

À l'heure actuelle, un seul ADC est approuvé en traitement du lymphome cutané : le *brentuximab védotine* (BV). Cet ADC anti-CD30 est couplé à la molécule MMAE, qui induit une apoptose en agissant comme un poison du fuseau. Environ deux tiers des patients développent une neuropathie périphérique qui, dans la plupart des cas, est réversible. Le taux de réponse globale (TRG) est d'environ 50 % chez les patients atteints d'un mycosis fongoïde (MF), ce qui est relativement élevé pour cette maladie. La survie sans progression (SSP) est d'environ 17 mois chez les patients atteints d'un MF, si bien que le BV est désormais recommandé dans les directives thérapeutiques face au MF et peut servir de passerelle vers une greffe de moelle osseuse en cas d'atteinte sanguine étendue.

Le BV a également été administré en traitement du syndrome de Sézary (SS), et il existe des données probantes concernant son efficacité, bien que les patients atteints d'un SS n'aient pas été inclus dans les études pivots concernant le BV. Comme face au MF érythrodermique, le BV peut servir de passerelle vers une greffe de moelle osseuse.

Plusieurs ADC expérimentaux sont étudiés dans le traitement des lymphomes cutanés : anti-TRBC1, anti-CD25, anti-ICOS, anti-CD38.



# L'ENSEMBLE DU TÉGUMENT COMME CIBLE DIAGNOSTIQUE

Orateurs : Dr Gaudy, Dr Monnier, Dr Lyopiris, et Dr Malvehy  
Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

## La photographie du corps entier en 2D et 3D chez les patients à haut risque

Dr Gaudy et Dr Monnier

La photographie du corps entier en 2D est utilisée depuis des dizaines d'années, mais il n'existe aucune norme établie en ce qui concerne le nombre de clichés nécessaires, qu'ils soient macro ou microscopiques. Autre inconvénient, ces examens sont souvent chronophages et les résultats dépendent de l'opérateur. Ceci étant dit, un nouvel appareil disponible sur le marché pour la photographie du corps entier en 3D, le Vectra 360, résout ces problèmes grâce à une acquisition d'images rapide et sans supervision. Ce dispositif utilise 96 caméras dotées d'une lumière polarisée croisée pour obtenir des images semblables à celles d'un dermoscope, clichés que l'appareil est capable de reconstruire sous la forme d'un avatar en 3D.

En outre, ce système parvient à identifier automatiquement les nouvelles lésions et, grâce à l'intégration d'algorithmes d'intelligence artificielle (IA), il sait détecter les changements. Son efficacité est toutefois limitée en présence de poils, de tatouages ou de rides et dans les zones particulières comme le cuir chevelu et la zone génitale. Le principal inconvénient de cet appareil est son coût, ainsi que ses dimensions, qui nécessitent un large espace. Certains appareils 2D utilisent également l'IA pour obtenir des images de manière plus standard et identifier des lésions nouvelles ou qui présentent un changement.

Cependant, nous ne disposons actuellement d'aucune donnée prospective concernant : l'efficacité de ces technologies (sont-elles supérieures aux appareils précédemment utilisés pour la photographie du corps entier ?) ; leur rentabilité (les nouveaux appareils sont nettement plus coûteux) ; et leur impact sur le parcours clinique des patients présentant un risque élevé de mélanome.

## L'IA pour la détection du cancer de la peau par dermoscopie et photographie du corps entier

Dr Lyopiris

L'IA est utilisée par divers appareils de photographie du corps entier pour des tâches telles que la reconnaissance faciale, l'acquisition automatique de clichés et l'identification des changements. Par ailleurs, certains dispositifs intègrent l'IA explicable (xAI), qui ne se contente pas de détecter les changements, mais explique également leur pertinence. Cependant, ces systèmes d'intelligence artificielle connaissent souvent des défaillances et nécessitent une formation complémentaire.

En réponse à ces difficultés, les hackathons et les défis en matière d'IA auxquels participent les spécialistes de l'informatique ont de plus en plus souvent pour thème les images du corps entier. Par exemple, le prochain défi ISIC (compétition annuelle autour des algorithmes d'IA) se concentrera spécifiquement sur les images cliniques obtenues dans le cadre de la photographie du corps entier.

## L'imagerie profonde pour la découverte de biomarqueurs dans le contexte du cancer de la peau

Dr Malvehy

Les chercheurs tentent actuellement d'utiliser l'IA et la photographie du corps entier pour identifier les phénotypes qui peuvent être liés à des mutations génétiques susceptibles d'augmenter le risque de mélanome. Par exemple, nous savons que les patients porteurs d'une mutation de MITF présentent des nævi qui comportent une réticulation discrète. Si cette mutation pouvait être détectée automatiquement à partir des images obtenues dans le cadre de la photographie du corps entier, cela permettrait d'identifier les patients à haut risque sans passer par des analyses génétiques. Néanmoins, la recherche dans ce domaine en est à un stade très préliminaire.

Les nouveaux appareils de photographie du corps entier permettent également de réaliser des dermoscopies du corps entier, ce qui accélère le processus d'examen. Parmi ces dispositifs, on peut citer Deviskan ou

Squaremind, qui réalisent automatiquement des clichés dermoscopiques. Bien que prêts pour une mise sur le marché, ces appareils ne sont pas encore largement disponibles. Une autre méthode de phénotypage consiste à quantifier les dommages causés par le soleil à l'aide de l'IA. Des travaux de ce type ont été réalisés avec des appareils Vectra 360. Enfin, il existe en Europe un projet collaboratif intitulé iTOBOS, qui intègre non seulement des données d'imagerie, mais aussi des données cliniques et génétiques.

## THÉRAPIES CELLULAIRES, VACCINS ET MÉDICAMENTS CHIMIQUES

Orateur : Dr Haanen

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

Il existe un besoin de médicaments nouveaux pour le traitement du mélanome réfractaire aux anti-PD1. Nous allons aborder certains traitements potentiels qui pourraient être utilisés face à cette pathologie.

La thérapie par infiltration lymphocytaire (TIL) revient sur le devant de la scène après avoir été oubliée pendant plusieurs années. Dans le cadre de ce traitement, des lymphocytes sont extraits des métastases du patient, puis nous augmentons la population lymphocytaire, nous ajoutons de l'IL2 et nous réinjectons cet infiltrat lymphocytaire dans la tumeur. Ce processus prend environ deux semaines et présente un taux de réponse objective de 41 % en monothérapie.

Une thérapie TIL est disponible sur le marché sous le nom lifileucel.

De nouveaux essais examinent les TIL en association avec des anti-PD1, de l'IL7...

Une autre approche consiste à retirer une métastase, à extraire les peptides tumoraux, à les exposer aux cellules dendritiques, puis à exposer les lymphocytes, qui sont ensuite réinjectés dans le patient. À noter toutefois que cette approche peut prendre 2 à 4 mois.

Les anticorps bispécifiques et les traitements mobilisateurs de lymphocytes T (T-Cell engagers, TCE) agissent en créant un anticorps qui utilise un bras pour se fixer sur la tumeur et l'autre bras pour stimuler une réponse des lymphocytes T. Le *tebentafusp* est un anticorps bispécifique utilisé dans le traitement du mélanome uvéal ; il permet d'obtenir de bons résultats et a récemment été approuvé.

Il existe de nombreux anticorps bispécifiques anti-PD1, anti-LAG3 et ciblant d'autres checkpoints immunitaires. Reste à savoir si ces anticorps bispécifiques sont plus efficaces que les anticorps simples, qui ne sont pas bispécifiques. Des données supplémentaires concernant leur efficacité et leur innocuité sont nécessaires.

L'IL-2 est une molécule qui présente un grand intérêt dans le traitement du mélanome. Ces dernières années, un essai a été mené concernant une nouvelle IL-2 pégylée appelée *bempégaldesleukine*, conçue pour activer les lymphocytes T CD8. La *bempégaldesleukine* a été étudiée en association avec le *nivolumab*, mais n'a pas donné de meilleurs résultats que le *nivolumab* seul, ce qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Ceci étant dit, de nombreuses études utilisent l'IL-2 sous d'autres formes, telles que l'IL-2 encapsulée, l'IL-2 liée à des CD8, l'IL-2 liée au microenvironnement tumoral (TME) et l'IL-2 liée au TNF au sein d'un ADC.

T-VEC est un herpèsvirus oncolytique modifié, qui a été approuvé pour le traitement intralésionnel des métastases en transit chez les patients atteints d'un mélanome.

RP-1 (vusolimogène) est un autre herpèsvirus oncolytique qui affiche un TRG de 28 %.

Les vaccins à ARNm sont bien tolérés et présentent plusieurs avantages : ils ne s'intègrent pas dans le génome ; ils sont non infectieux, facilement dégradables et peu coûteux. Ils sont étudiés en traitement du mélanome dans de nombreux essais, qui devraient produire des données intéressantes dans un avenir proche.

## RÉDUCTION DES INTERVENTIONS CHIRURGICALES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME

Orateur : Dr Eggermont

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos



Avec l'avènement de l'immunothérapie, la chirurgie va changer radicalement pour ce qui est de traiter le mélanome. Elle a déjà beaucoup évolué après l'essai MSLT-II, qui a montré qu'une ablation complète des ganglions lymphatiques après une biopsie du ganglion sentinelle positive ne présentait aucun bénéfice. Depuis, l'ablation complète des ganglions lymphatiques n'est plus pratiquée en cas de résultat positif au niveau des ganglions sentinelles.

L'immunothérapie est désormais approuvée en traitement des mélanomes de stade IIB/IIC (mélanomes épais), puisque nous savons que ces mélanomes sont associés à un pronostic plus défavorable que les mélanomes de stade IIIA. Logiquement, la biopsie du ganglion sentinelle ne devrait pas être obligatoire en cas de mélanome épais, ce qui réduirait d'environ 50 % le recours à la chirurgie.

Les prochaines avancées seront l'avènement de l'analyse de profil d'expression de gènes au niveau de la tumeur primitive. Ces tests permettent de classer les patients comme étant à haut risque ou à faible risque. Chez les patients à faible risque, il n'est peut-être pas indispensable d'administrer un traitement, alors que chez les patients à haut risque, un traitement adjuvant peut s'avérer nécessaire. À vrai dire, certains essais, comme l'étude Nivo-Mela, classent les patients de stade II dans les catégories « faible risque » et « haut risque » selon le profil d'expression de gènes MelaGenix. Les patients à faible risque sont placés sous simple observation, tandis que les patients à haut risque sont randomisés pour recevoir un traitement adjuvant par nivolumab ou pour être placés sous observation. Les résultats de cet essai seront très importants pour déterminer si le profil d'expression des gènes peut être utilisé dans la pratique clinique. Logiquement, à terme, si le profil d'expression de gènes s'avère efficace, il pourrait remplacer la biopsie du ganglion sentinelle.

L'utilisation de facteurs cliniques comme l'âge et de facteurs pathologiques comme l'indice de Breslow conjointement avec le profil d'expression de gènes semble être l'approche la plus prometteuse. Cette approche intégrée pourrait éventuellement remplacer la biopsie du ganglion sentinelle et permettre de mieux identifier les patients qui présentent un risque de récurrence et chez qui un traitement adjuvant pourrait apporter un bénéfice.

En ce qui concerne l'ablation complète des ganglions lymphatiques à des fins thérapeutiques chez les patients atteints de macrométastases, la chirurgie pourrait également reculer grâce à l'avènement du traitement néoadjuvant. Chez les patients présentant une réponse majeure sur le plan anatomopathologique après l'immunothérapie néoadjuvante (nécrose de 100 % ou > 90 %), l'ablation complète des ganglions lymphatiques pourrait même ne pas être nécessaire, puisque les taux de survie dépassent 95 %.

De même, pour les métastases en transit, la chirurgie pourrait être réduite grâce à l'immunothérapie.

Nous constatons donc actuellement que la chirurgie est moins utilisée dans le traitement du mélanome.

## LE MICROBIOME DANS LE CADRE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Orateur : Dr Zitvogel

Compte rendu rédigé par le Dr Oriol Yélamos

De nombreuses données attestent de l'importance du microbiome intestinal dans l'immunothérapie. Par exemple, quand des antibiotiques sont administrés en même temps que des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), l'efficacité de ces derniers diminue, précisément parce que les antibiotiques réduisent la diversité des micro-organismes bactériens et fongiques présents dans l'intestin. En outre, les antibiotiques régulent à la baisse la molécule Madcam-1, checkpoint immunitaire de l'intestin qui participe à l'immunosurveillance du cancer. Ainsi, quand les taux sériques de Madcam-1 sont faibles, la réponse à l'immunothérapie est moins bonne.

Dans le cas du mélanome, il existe un lien entre le microbiote intestinal et la réponse aux traitements médicamenteux : chez les patients qui ne répondent pas au traitement, les données montrent que la transplantation fécale en provenance de patients qui répondent au traitement peut potentiellement induire une réponse. La bactériothérapie fécale améliore les taux de réponse de 20 % et contourne la résistance aux anti-PD1 dans environ 30 % des cas de mélanome.

Pourquoi la transplantation fécale est-elle efficace ? En réinitialisant le microbiome intestinal, la transplantation fécale rétablit le métabolisme et reprogramme l'immunité systémique.

La transplantation fécale peut également être utilisée en traitement de la colite induite par les ICI, où une rémission est observée dans 82-92 % des cas.

Enfin, l'administration de probiotiques tels que *Clostridium butyricum* constitue une autre approche pour améliorer la réponse aux ICI. Ce probiotique a d'ores et déjà été utilisé pour améliorer la réponse aux ICI dans le cancer du rein, ce qui suggère qu'il pourrait également être utilisé face au mélanome.