

# BIODERMA CONGRESS REPORTS

## EADO 2026

*Rapports rédigés par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

### **Nouveautés dans le cancer de la peau non mélanocytaire**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenant : Dr Alexander Stratigos*

Les nouvelles lignes directrices 2026 de l'EADO sur le carcinome épidermoïde (CEC) et le carcinome basocellulaire (CBC) ont été présentées.

### **Nouveautés dans le CEC**

*Intervenant : Dr Alexander Stratigos*

La prise en charge du CEC a connu de nombreux changements ces dernières années, allant de la prise en charge de la maladie locale (principalement grâce à la chirurgie) à la maladie disséminée avec l'avènement de l'immunothérapie et des biomarqueurs.

En ce qui concerne l'épidémiologie, on observe une augmentation de l'incidence des cas ainsi qu'une augmentation de la complexité → **8% de tous les CEC sont localement avancés.**

L'un des principaux problèmes auxquels nous sommes confrontés est la difficulté de distinguer les cas à faible risque des cas à haut risque. Nous avons utilisé différents systèmes de classification (AJCC ; BWH). Tous les systèmes ne sont pas parfaits, mais ils se complètent.

En outre, certains facteurs pertinents ne sont pas nécessairement pris en compte dans certaines de ces classifications, notamment :

- l'invasion lymphovasculaire ;
- l'immunosuppression ;
- l'invasion périneurale, la différenciation de la tumeur et la profondeur de l'invasion.

Comme ces systèmes sont complexes, il existe plusieurs outils de calcul et scores qui nous aident à établir des prévisions pronostiques.

En outre, il existe différents tests de profilage de l'expression génique (GEP) qui peuvent être effectués sur la tumeur primaire afin de prédire le pronostic dans le cas d'un CEC. Cependant, les tests GEP sont relativement récents dans le domaine des CEC et font encore peu l'objet d'essais prospectifs fiables.

En ce qui concerne la prise en charge, la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement de la maladie locale, la chirurgie de Mohs ou d'autres approches micrographiques étant les méthodes idéales, avec des études approfondies démontrant son importance.

En ce qui concerne la radiothérapie, il y a également eu des avancées dans le domaine du CEC, principalement concernant 2 modalités :

- la radiothérapie flash : administration de doses en quelques millisecondes ;
- la radiothérapie superficielle guidée par imagerie.

En ce qui concerne le CEC avancé, l'immunothérapie constitue une vraie révolution. Un nouvel agent fait son apparition dans le traitement des cancers métastatiques : le cosibelimab (anti-PD-L1), qui présente une bonne efficacité tout en affichant des taux d'effets indésirables de grade  $\geq 3$  inférieurs à ceux des autres agents.

Les cas réfractaires au PD-1 posent problème, car il faut alors procéder à des associations de traitements, en particulier les inhibiteurs de l'EGFR avec d'autres médicaments :

- essai AliCe : l'association de cetuximab et d'avelumab montre une activité dans les cas de CEC réfractaires ;
- essai iTACKLE : plasmide intratumoral d'IL-12 associé au pembrolizumab, permet de renforcer les réponses immunitaires.

Qu'en est-il du traitement adjuvant ? Le cémipimab présente des avantages significatifs dans le cadre du traitement adjuvant, avec une réduction de 68 % du taux de rechute par rapport au placebo dans les CEC à haut risque. Toutefois, ces résultats sont dus à une bonne sélection des cas :

- tumeurs T4 ;
- tumeurs récidivantes ;
- invasion périneurale, marges positives ou maladie ganglionnaire.

L'immunothérapie périopératoire suscite également beaucoup d'enthousiasme. Une étude de Gross et al. a montré que le cémipimab néoadjuvant permettait d'obtenir 64 % de réponses pathologiques complètes ou majeures et 92 % de survie globale.

En outre, une étude publiée dans Nature Medicine a démontré que l'association néoadjuvante d'ipilimumab et de nivolumab permet d'obtenir des taux de réponse pathologique élevés et d'améliorer les résultats.

En conséquence, la thérapie néoadjuvante est désormais incluse dans les lignes directrices du NCCN et de l'Europe pour la prise en charge du CEC.

## Quelles sont les nouveautés concernant le carcinome basocellulaire ?

*Intervenant : Dr Alexander Stratigos*

Il s'est passé peu de choses récemment, si ce n'est l'association de la RT avec des inhibiteurs de Hedgehog qui semble avoir un effet synergique.

Des stratégies combinées telles que le sonidegib et le cémiplimab sont à l'étude, car les inhibiteurs de Hedgehog augmentent l'immunogénicité de la tumeur.

Les thérapies intratumorales suscitent également un intérêt croissant. L'essai NeoBCC a évalué le T-VEC intralésionnel dans un contexte néoadjuvant avec de bonnes réponses et, surtout, une réduction du nombre de procédures chirurgicales (passage de chirurgies complexes à des chirurgies plus simples).

Récapitulatif concernant le TTX intralésionnel :

- T-VEC ;
- RP-1 : HSV oncolytique avec activation immunitaire, qui donne des résultats prometteurs dans le traitement du CBC ;
- cémiplimab intralésionnel ;
- IL-2 : environ 81 % de réponse complète ;
- daromun (IL2/TNF) : données préliminaires prometteuses.

## Qu'en est-il du carcinome à cellules de Merkel (CCM) ?

*Intervenant : Dr Alexander Stratigos*

Les taux de survie s'améliorent considérablement grâce à l'introduction des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, qui apportent des réponses plus durables que la chimiothérapie.

Un nouvel agent, le retifanlimab, a été approuvé par la FDA et l'EMA, avec des résultats préliminaires prometteurs, bien que les données restent limitées.

## Qu'en est-il de la prévention ?

*Intervenant : Dr Alexander Stratigos*

Il est vrai que l'on dispose d'un grand nombre de traitements, mais la prévention reste cruciale dans le cancer de la peau non mélanocytaire (CPNM).

La nicotinamide a été étudiée en 2015 pour la prévention du CPNM, et récemment, en 2025, Breglio a de nouveau présenté une réduction du risque de CPNM avec la nicotinamide, mais chez des patients NON immunodéprimés ; ce traitement a récemment été intégré dans les recommandations européennes relatives à la prise en charge du CPNM.

La photoprotection est également essentielle, bien que la confusion persiste quant à l'interprétation du FPS. L'EADO a abordé cette question dans une publication récente dirigée par le Dr Forsea.

# IA et surdiagnostic du mélanome

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenante : Dr Susan Swetter*

En 2021, un article a été publié faisant état d'une forte augmentation du nombre de cas de mélanome, mais sans augmentation de la mortalité, ce qui suggère un surdiagnostic du mélanome.

*Qu'est-ce que le surdiagnostic du mélanome ?*

Le surdiagnostic du mélanome est défini comme le diagnostic de mélanomes qui n'auraient pas provoqué de symptômes ou de décès au cours de la vie du patient.

Les nævi dysplasiques, voire le mélanome in situ (MIS) ne sont pas obligatoirement des précurseurs d'un mélanome invasif (même le MIS : 30 % de progression dans certains modèles). Le surdiagnostic du mélanome est donc un problème mondial.

Un débat est actuellement en cours concernant la redéfinition de la terminologie relative au mélanome in situ (par exemple, « néoplasie mélanocytaire intraépidermique ») afin de mieux refléter son comportement biologique.

Si les campagnes de dépistage fonctionnaient, la mortalité diminuerait, ce qui n'est pas le cas (ou du moins pas de manière évidente).

L'IA a été proposée comme solution. En 2017, Esteva et al. ont montré que l'IA pouvait égaler les dermatologues en termes de précision diagnostique.

Cependant, les performances dans le monde réel (*in vivo*) ont été moins impressionnantes en raison de nombreux biais :

- biais dans l'ensemble des données (surreprésentation des types de peau plus clairs) ;
- biais de spectre ;
- biais de vérification ;
- absence de contexte clinique.

L'un des biais concerne le manque d'images représentant des couleurs de peau plus foncées. C'est pourquoi de nouveaux ensembles de données sont en cours de création afin d'inclure tous les types de peau, et pour que ces ensembles de données soient accessibles à des fins d'entraînement des algorithmes.

Une notion essentielle est que le diagnostic dermatologique est multimodal, intégrant les données cliniques, la dermoscopie et les antécédents du patient.

Une étude prospective multimodale de Stanford a confirmé que les modèles d'IA actuels sont moins performants que ceux des cliniciens, et qu'ils classent souvent à tort les cancers dans la catégorie des affections inflammatoires.

Le problème lié au surdiagnostic du mélanome réside dans le fait que ce que l'on observe, que ce soit sur le plan clinique ou histologique, n'est qu'une image morphologique et que l'on ne sait pas comment cette lésion va évoluer. Il existe donc un décalage entre morphologie et biologie.

L'expérience de l'application SkinVision aux Pays-Bas a montré une augmentation des taux de biopsie lorsque l'on recourt à l'IA, ce qui entraîne des coûts plus élevés et des dommages potentiels. L'augmentation de la sensibilité réduit inévitablement la spécificité, en particulier dans les populations à faible risque.

Par conséquent, l'IA doit être utilisée avec prudence et les techniques d'imagerie avancées (LC-OCT, RCM, OCT) peuvent être plus appropriées pour les patients à haut risque.

## **Les vaccins contre le cancer de la peau : un avenir prometteur ?**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenante : Dr Georgina Long*

Environ 40 % des patients atteints d'un mélanome avancé sont guéris grâce à un traitement anti-PD-1, et un peu moins d'un tiers grâce à l'immunothérapie combinée (antiPD1 + antiLAG3 ou antiCTLA4). Cependant, un tiers d'entre eux ne répondent pas au traitement, ce qui représente un besoin non satisfait.

Les vaccins semblent particulièrement prometteurs dans cette « troisième catégorie » que constituent les non-répondeurs. Idéalement, des biomarqueurs pourraient permettre d'identifier ces patients, mais de tels outils ne sont pas encore disponibles.

Les vaccins semblent être une approche idéale pour traiter cette troisième catégorie, c'est-à-dire les patients ne répondant pas au traitement.

Les cellules T CD8+ peuvent être efficaces contre le cancer pour plusieurs raisons :

- densité de l'antigène ;
- qualité de l'antigène ;
- co-stimulation ;
- signal TCR fort.

Les principaux facteurs déterminants de l'efficacité des vaccins sont les suivants :

- expression du CMH ;
- charge tumorale mutationnelle (TMB) ;
- microenvironnement tumoral (infiltration des cellules T, signalisation IFN- $\gamma$ ).

Les vaccins peuvent cibler :

- les néoantigènes ;
- les antigènes associés aux tumeurs ;
- les antigènes testiculaires du cancer (par exemple, PRAME, NY-ESO-1).

Il existe également plusieurs plateformes d'administration des vaccins :

- ARNm/LNP ;
  - peptides ;
  - vecteurs viraux ;
  - plasmides d'ADN ;
  - cellules dendritiques ;
  - nanoparticules.
- Seules trois plateformes sont importantes dans le mélanome : l'ARNm, les peptides et les nanoparticules.

Les essais combinés antérieurs (épacadostat, T-VEC, bempégaldésleukine) n'ont pas atteint la signification statistique, probablement parce que la sélection des patients n'était pas adéquate ou, surtout, parce que la sélection des tumeurs n'était pas adéquate. Ces essais incluaient des patients n'ayant jamais reçu aucun traitement préalable et les vaccins sont probablement plus efficaces chez les patients résistants à la protéine PD1. Mais comme ces essais incluaient tous les patients (il s'agissait de patients n'ayant jamais reçu aucun traitement préalable), nous devons ventiler les données pour évaluer l'efficacité potentielle des vaccins dans le mélanome.

Néoantigènes :

- Pembrolizumab p/r à l'association Pembrolizumab + Intismeran autogène (ARNm 4157)
  - Bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, si l'on examine de plus près les types de tumeurs étudiés, on constate que les bénéfices étaient plus marqués dans les tumeurs potentiellement plus graves du point de vue des biomarqueurs (faible TMB).
- Pembrolizumab + cévuméran
  - On n'observe pas non plus de différences en termes de SSP, mais lorsqu'on examine les antigènes suscitant une réponse des lymphocytes T, le traitement semble plus efficace lorsque le TMB est faible → ce qui pourrait s'avérer prometteur chez les patients réfractaires au PD-1.
- Vaccin peptidique EVX-001
  - Résultats similaires à ceux de l'ARNm.
  - Chez les patients PD-L1 négatifs, les vaccins peptidiques semblent être plus efficaces.

L'inhibition de l'IDO est également une stratégie susceptible d'augmenter la réponse immunitaire anticancéreuse et, bien que les essais n'aient pas donné de résultats probants, cette inhibition pourrait également s'avérer efficace avec les vaccins peptidiques puisque leur effet est synergique.

Les vaccins BNT111 ont atteint leur objectif principal. La particularité de cet essai réside dans le fait que les patients étaient réfractaires au PD-1.

*Alors, quand utiliser les vaccins dans le cas du mélanome ?*

Idéalement, il faudrait les utiliser chez les patients qui ne répondent pas aux traitements antiPD1 ou antiPD1 combinés (c'est-à-dire les patients de la troisième catégorie).

*Comment faire ? Comment peut-on prévoir quels patients ne répondront pas au traitement ?*

- Patients n'ayant pas obtenu de réponse pathologique majeure dans le cadre du traitement néoadjuvant.
- Patients de stade IV présentant des tumeurs à faible TMB.
- Patients de stade I/II présentant un pronostic défavorable selon les nomogrammes, le test GEP et le test d'ADNct.

En résumé, les vaccins nécessiteront probablement une sélection des patients basée sur les biomarqueurs et des stratégies combinées, et seront sans doute plus efficaces chez les patients atteints de mélanomes agressifs, en particulier les tumeurs réfractaires au PD-1.

## **Les thérapies cellulaires au-delà des TIL**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Sapna Patel et Dr Schadendorf*

### **Thérapie par cellules T modifiées pour le cancer**

*Intervenante : Dr Sapna Patel*

Les antigènes cibles dans le cancer comprennent les antigènes viraux, les antigènes de différenciation, les néoantigènes et les antigènes testiculaires du cancer.

La thérapie TIL consiste à prélever des lymphocytes infiltrant la tumeur, à les étendre *ex vivo* et à les réinjecter en complément de l'IL-2. En règle générale, l'IL2 stimule la réponse immunitaire.

La thérapie TIL a été approuvée par la FDA en 2024.

Le traitement ciblant PRAME (Anzu-cel) représente une approche prometteuse utilisant des TCR modifiés, qui a déjà montré une activité clinique précoce.

## Les traitements par cellules CAR- T

*Intervenant : Dr Schadendorf*

Les traitements CAR-T ont d'abord été conçus pour les hémopathies malignes, puis ils ont été utilisés dans les maladies auto-immunes et, plus récemment, ils sont étudiés sur les tumeurs solides, y compris le mélanome.

## Hétérogénéité tumorale et microenvironnement

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Lukas Sommer, Dr Amaya Virós et Dr Ines Pires da Silva*

## Cellules gliales associées à la tumeur : facteurs clés de la formation des tumeurs cutanées

*Intervenant : Dr Lukas Sommer*

Il existe des parallèles entre les tumeurs et les blessures.

En cas de lésion cutanée, les cellules gliales des nerfs périphériques se différencient et forment une niche régénératrice qui coordonne la réparation cutanée.

Les cellules gliales associées à la tumeur (TAG) jouent un rôle important dans le CEC car on trouve des cellules gliales périphériques dédifférenciées dans le stroma du CEC. Ces TAG se détachent des nerfs et se dirigent vers le stroma de la tumeur.

Par conséquent, les TAG jouent un rôle important dans les tumeurs, et en particulier dans le CEC.

Quel est le rôle des TAG dans la tumorigenèse ? Les TAG favorisent la tumorigenèse en augmentant la prolifération des cellules tumorales et en interagissant avec les macrophages. Leur déplétion réduit la croissance tumorale et entrave la polarisation des macrophages pro-tumoraux.

En d'autres termes, les TAG interagissent avec les macrophages et la perte des TAG entrave de fait la polarisation des macrophages vers un phénotype pro-tumorigène *in vivo*.

En résumé, dans les CEC, mais également les KA, les TAG favorisent le développement d'un CEC.

## **Les indices lipidiques stromaux et spécifiques du site déterminent la dissémination métastatique, le tropisme et l'immunité dans le cancer de la peau**

*Intervenante : Dr Amaya Virós*

Certains organes sont moins susceptibles de développer des métastases de mélanome.

Les schémas métastatiques varient en fonction de l'organe et du moment. La disponibilité des lipides joue un rôle majeur.

Il existe également des différences temporelles : les métastases cérébrales surviennent chez des patients plus jeunes (55 ans) alors que les métastases hépatiques surviennent plus tard (78 ans). Certaines de ces différences peuvent être liées à des différences au niveau des lipides.

L'âge a une incidence sur la composition des lipides :

- tissus jeunes : environnement riche en lipides favorisant la croissance tumorale ;
- tissus âgés : disponibilité réduite en lipides.

On s'interroge également sur les raisons pour lesquelles certains CEC ne forment pas de métastases. Cela peut s'expliquer par différentes caractéristiques lipidomiques :

- Environnement pauvre en lipides → CEC exposé à des fibroblastes riches en lipides → ce qui accélère la prolifération.

Les métastases cérébrales présentent également un profil d'âge différent. Cela peut s'expliquer par des différences vasculaires au niveau du cerveau, mais surtout par des différences dans la composition des lipides cérébraux. → La disponibilité des lipides diminue avec l'âge.

Les mélanomes intracrâniens jeunes expriment des mécanismes de comportement agressif. Les cerveaux jeunes contiennent donc plus de lipides et ces lipides alimentent les métastases cérébrales. Cela explique pourquoi il y a plus de métastases cérébrales chez les patients jeunes et pourquoi elles sont plus agressives. Chez les patients jeunes, les acides gras sont moins nombreux dans la tumeur car celle-ci utilise les lipides, contrairement à ce qui se passe chez les patients plus âgés.

En outre, les métastases cérébrales du mélanome humain chez les patients jeunes sont plus étendues et plus diffuses que chez les patients plus âgés.

L'ApoE joue un rôle clé dans la croissance tumorale et la régulation immunitaire. L'inactivation de l'ApoE réduit la croissance tumorale mais elle est difficile à cibler cliniquement en raison de son expression omniprésente.

En résumé, les lipides des cerveaux jeunes favorisent la croissance et la prolifération des métastases cérébrales du mélanome. Les lipides d'un cerveau jeune sont associés à un milieu immunosuppresseur. L'interférence avec les mécanismes de transport des lipides (ApoE) des cellules non neuronales réduit la croissance tumorale (et l'immunité).

## Importance de la localisation : comment le microenvironnement des organes conditionne l'efficacité de l'immunothérapie

*Intervenante : Dr Ines Pires da Silva*

On dispose de deux stratégies principales pour traiter le mélanome métastatique : les thérapies ciblées (TT) et l'immunothérapie. Les deux ont permis d'améliorer la SG dans le mélanome, notamment grâce à l'immunothérapie.

Cependant, les réponses dépendent de la localisation des métastases.

Les métastases hépatiques ont un pronostic plus défavorable que toutes les autres localisations chez les patients traités par ipilimumab + antiPD1. Ce n'est pas le cas avec les thérapies ciblées, qui permettent d'obtenir un certain degré de réponse.

Cela conduit à l'hypothèse selon laquelle la protéine hépatique M1 induit une immunosuppression. Celle-ci peut être locale mais également systémique. Des études ont donc été menées chez les patients atteints de métastases hépatiques et d'autres métastases et on a constaté qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les métastases hépatiques et les autres, telles que les métastases pulmonaires et sous-cutanées, mais pas les métastases cérébrales. Ces données suggèrent donc que les métastases hépatiques induisent une immunosuppression systémique.

*Qu'en est-il des métastases pulmonaires ?*

Les métastases pulmonaires sont un facteur prédictif de bonne réponse : elles présentent une forte densité de cellules T, une forte expression de PDL1...

En résumé, les métastases hépatiques créent une niche immunitaire hypoxique et glycolytique qui confère une résistance à l'immunothérapie. À l'inverse, les métastases pulmonaires présentent une meilleure infiltration des cellules T et une plus longue durée de vie.

## **Comment traiter la kératose actinique ?**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Nicole Kelleners-Smeets et Dr Markus Heppt*

## **Biologie de la kératose actinique : les dernières découvertes**

*Intervenante : Dr Nicole Kelleners-Smeets*

La prévalence de la kératose actinique continue d'augmenter avec des taux d'environ 15 % chez les hommes et 5,9 % chez les femmes, mais ces chiffres sont plus élevés dans la population caucasienne âgée de plus de 70 ans (34 % chez les hommes et 17 % chez les femmes).

La KA peut évoluer selon trois scénarios : rester stable, régresser ou évoluer vers un CEC.

Elle peut régresser spontanément chez les patients immunocompétents :

- 8 % des patients ;
- plutôt localisée au niveau de la tête et du cou.

La régression de la KA ne se produit pas chez les patients immunodéprimés tels que les receveurs d'une greffe d'organe.

En outre, on sait que les CEC invasifs sont caractérisés par une perte d'E-cadhérine, de sorte que la stimulation de l'E-cadhérine pourrait constituer une stratégie thérapeutique.

Un autre problème est celui de la progression vers un CEC. Une étude publiée dans le JID par Thomson et al a montré que les KA présentent déjà la majorité des altérations génomiques présentes dans les CEC.

On rencontre parfois un autre problème : l'apparition d'un CEC après un traitement local de la KA. On sait aujourd'hui que ce risque est de 4 % et qu'il est le plus élevé dans les lésions de grade III selon Olsen.

#### *Qu'en est-il de la chimioprévention ?*

Weinstock a montré que si l'on traite les patients de manière proactive avec du 5-FU, on peut réduire le nombre de KA, mais qu'elles réapparaissent au bout de 2 à 3 ans. Cela suggère qu'il faudrait traiter de nouveau les patients tous les 1 à 2 ans afin de prévenir l'apparition d'un CEC.

#### *Qu'en est-il de la crème solaire ?*

Si l'on utilise un FPS, le nombre de KA diminue. En outre, lorsque la protection solaire est utilisée en association avec des traitements contre la KA, l'effet est synergique et réduit l'apparition de nouvelles KA et, à terme, d'un CEC. Par conséquent, l'idéal serait de poursuivre le traitement chez les patients tout en utilisant une crème solaire afin de freiner la progression de la KA.

# Traitement de la kératose actinique dans des zones spécifiques

*Intervenant : Dr Markus Heppt*

Certaines localisations sont plus difficiles à traiter que la tête et le cou. Il existe deux types de lésions difficiles à traiter en dehors de la tête et du cou :

- les lésions épaisses isolées (par exemple sur le dos des mains) ;
- les lésions étendues (par exemple sur l'ensemble des bras).

Il est vrai que pour les lésions uniques, on a tendance à employer des traitements destructeurs, tels que la cryothérapie, mais il arrive parfois que nous devions associer plusieurs traitements sans savoir lesquels choisir. Les lignes directrices n'aident pas vraiment à choisir le meilleur traitement dans ces scénarios.

Le problème principal réside dans notre incapacité à identifier les critères d'efficacité pertinents : guérison complète, guérison partielle ou disparition de la lésion.

Par ailleurs, certains traitements classiques ne font pas l'objet de nombreux essais cliniques randomisés (ECR), alors que d'autres modalités de traitement en comptent beaucoup, comme la photothérapie dynamique (TPD), mais cela ne signifie pas que certains traitements ne sont pas efficaces.

Et surtout, la majorité des traitements ont été étudiés sur la tête et le cou, de sorte que nous extrapolons les résultats à d'autres localisations.

Dans ces zones autres que la tête et le cou, le traitement le plus probant reste la TPD, en particulier la TPD à la lumière rouge pour le traitement du dos des mains. Il existe quelques données concernant la TPD à la lumière du jour, mais elles sont peu nombreuses et encore plus rare pour les lésions hyperkératosiques qui sont typiques du dos des mains.

*Que disent les lignes directrices en ce qui concerne les produits topiques ?*

Pas grand-chose, sauf peut-être pour l'association de 5-FU + acide salicylique qui dispose du plus grand nombre de données. Ce traitement contribue à réduire l'hyperkératose et il a un bon mécanisme d'action, en plus d'être indiqué pour les extrémités et les lésions hyperkératosiques.

Il existe des données provenant d'études réelles menées en Italie sur la tirbanibuline dans des zones spécifiques, dont les résultats sont prometteurs. Cependant, l'indication concerne la région de la tête et du cou, ce qui mérite d'être approfondi et modifié.

L'association de 5-FU + calcipotriol 0,005% semble prometteuse pour le traitement des extrémités, mais son utilisation est hors AMM. L'association est beaucoup plus efficace que le 5-FU seul.

## **Traitement néoadjuvant personnalisé du mélanome**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenante : Dr Blank*

La prise en charge des patients atteints d'un mélanome de stade III résécable a été révolutionnée par le développement d'études néoadjuvantes. Au cours de cette session, le Dr Blank a présenté un bref aperçu de l'évolution des traitements néoadjuvants dans le mélanome.

Le traitement néoadjuvant du mélanome a commencé par un petit essai, l'essai OPACIN, mené à titre d'étude de validation de principe, en 2018.

Chez les patients atteints d'un mélanome de stade III résecable, cet essai a montré que les patients recevant une immunothérapie néoadjuvante à base d'ipilimumab + nivolumab obtenaient de meilleurs résultats que ceux recevant ces médicaments en traitement adjuvant, avec des courbes de survie de Kaplan-Meier pratiquement horizontales en cas de réponse pathologique complète. Cependant, dans l'essai OPACIN, l'association ipilimumab + nivolumab a également été administrée en contexte adjuvant, ce qui a entraîné une toxicité importante.

C'est pourquoi, après les résultats remarquables de l'essai OPACIN, d'autres essais ont été menés en contexte néoadjuvant afin de maintenir l'efficacité et de réduire la toxicité.

Par la suite, d'autres études utilisant le nivolumab seul en contexte néoadjuvant ont montré que les réponses étaient moins bonnes que celles obtenues avec l'association ipilimumab + nivolumab, mais que le nivolumab seul donnait lieu à moins d'effets indésirables.

L'essai OPACIN-neo a comparé différentes stratégies de dosage de l'ipilimumab + nivolumab, montrant qu'une faible dose d'ipilimumab (1 mg) était suffisante en contexte néoadjuvant par rapport à une forte dose (3 mg). De plus, dans cet essai, après l'association ipilimumab + nivolumab en contexte néoadjuvant, un curage ganglionnaire a été réalisé, mais aucune immunothérapie supplémentaire n'a été administrée. Cela a constitué un bouleversement, car chez les patients qui obtiennent une réponse pathologique majeure, il y a toujours un doute sur la nécessité d'un traitement adjuvant. L'essai PRADO a également étudié cette question. Dans cette étude, les patients ont reçu 2 cycles d'ipilimumab 1mg + nivolumab 3 mg avant la chirurgie, le ganglion lymphatique index a été excisé et analysé histologiquement et si une réponse pathologique majeure a été obtenue, aucun curage ganglionnaire et aucun traitement adjuvant n'ont été effectués.

En cas de réponse pathologique partielle, un curage ganglionnaire a été effectué, mais aucune thérapie adjuvante n'a été administrée, et ce n'est qu'en cas d'absence de réponse pathologique qu'on a procédé à un curage ganglionnaire et une thérapie adjuvante.

Si l'on examine ensuite les données de l'étude PRADO, on constate que si une RP majeure a été obtenue, l'omission du curage ganglionnaire n'a pas eu d'incidence sur les résultats en matière de survie. Ainsi, pour mieux comprendre l'impact de l'absence de curage ganglionnaire, deux autres essais, OMIT et MSLTIII, sont en cours et fourniront des informations très pertinentes.

Mais ce qui a révolutionné le contexte néoadjuvant, c'est la publication des résultats des essais SWOG1801 et NADINA.

L'essai SWOG1801 a étudié un protocole périopératoire d'administration du pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant. L'essai NADINA a étudié l'utilisation de l'association ipilimumab + nivolumab en contexte néoadjuvant et a confirmé ce qui avait été observé dans les essais OPACIN et PRADO, à savoir qu'en cas de réponse pathologique majeure, les données de survie s'amélioreraient considérablement. Il a également montré que chez les patientes obtenant une RP partielle, le traitement adjuvant améliorait les résultats.

Si l'on poursuit l'examen des données de l'essai NADINA, on constate que la majorité des métastases après le traitement néoadjuvant proviennent de patients sans réponse pathologique → non-répondeurs. L'enjeu est donc d'améliorer les résultats chez les non-répondeurs.

*Que peut-on faire pour ces patients ne répondant pas au traitement ?*

- Intensifier le traitement adjuvant
  - o Les résultats de l'étude NCT04013854 semblent indiquer que l'intensification du traitement adjuvant (après la chirurgie) n'est pas efficace.
- Utiliser des médicaments alternatifs tels que les vaccins, les traitements intralésionnels

En outre, certains patients réagissent très bien au traitement, et il arrive parfois que l'on doive réduire la dose afin de limiter les effets indésirables. Si l'on compare le protocole NADINA au protocole de SWOG, on constate que le protocole NADINA donne de meilleurs résultats, mais qu'il présente plus de toxicité, et que certains patients ont parfois de bons résultats sous le protocole SWOG. Nous avons donc besoin d'outils pour sélectionner les patients afin de déterminer le schéma thérapeutique qui leur convient, ceux pour lesquels il faut intensifier le traitement et ceux pour lesquels il faut l'alléger.

En ce sens, les biomarqueurs sont essentiels à la sélection des patients :

- l'IFN gamma semble être le meilleur outil : quantification plus objective ;
- PDL1: peut prêter à confusion car le seuil est de 1% mais l'immunomarquage PDL1 est subjectif (l'immunomarquage peut être lu différemment par les pathologistes, parfois le test ne fonctionne pas bien...);
- la TMB.

Peut-être qu'à l'avenir, nous utiliserons l'IA pour identifier les biomarqueurs et les répondeurs.

- L'essai ALETTA est une nouvelle étude qui évaluera un traitement néoadjuvant par inhibition des points de contrôle entièrement personnalisé dans le mélanome macroscopique de stade III, en déterminant les doses et les médicaments en fonction de différents biomarqueurs, tels que l'IFN gamma.

En résumé...

- L'immunothérapie néoadjuvante avec ipilimumab + nivolumab constitue la nouvelle norme de soins dans le mélanome macroscopique de stade III, avec un sous-groupe de patients chez qui le traitement peut être allégé et passer à l'anti-PD1 néoadjuvant seul.
- La consolidation adjuvante peut ne pas être nécessaire en cas de réponse pathologique.
- On peut se demander s'il faut poursuivre les schémas périopératoires.
- Il est nécessaire d'identifier d'emblée les patients porteurs de tumeurs défavorables et/ou moins faciles à activer sur le plan immunitaire.
- La signature de l'IFN gamma de base est actuellement le biomarqueur le plus fiable.
- Il est nécessaire de mener des essais visant à réduire la dose chez les patients présentant une signature élevée d'IFN gamma et à l'augmenter chez ceux présentant une signature faible d'IFN gamma.

# La GEP dans le traitement du mélanome et des carcinomes kératinocytaires

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenante : Dr Teresa Amaral*

On sait que les mélanomes peuvent avoir des comportements très différents. Certains mélanomes sont clairement à haut risque et d'autres à faible risque.

*Qu'est-ce qu'un mélanome à faible risque ?*

En théorie, il s'agit de mélanomes de stade I ou II, mais comme ce groupe en compte un très grand nombre, même si le pourcentage de mélanomes évolutifs y est faible, c'est de ces groupes I et II que proviennent les chiffres absolus des mélanomes métastatiques. Il faut donc identifier ces patients qui se trouvent dans la troisième catégorie, ceux dont les mélanomes se comportent de manière agressive mais qui, en théorie, devraient être plus indolents.

Il est également possible que les stratégies de stadification actuelles, telles que la biopsie du ganglion sentinelle (BGS), présentent certaines limites. Par conséquent, cela pourrait également être dû au fait que la BGS n'est pas suffisante ou n'est pas assez fiable.

En ce sens, les tests de profilage de l'expression des gènes (GEP) peuvent contribuer à accroître la sensibilité et la spécificité. La GEP identifie certains gènes régulés à la hausse et d'autres à la baisse et peut aider à prédire le comportement de la tumeur. Cela peut potentiellement permettre d'identifier les patients de la troisième catégorie (ne répondant pas à l'immunothérapie).

La GEP peut également être utilisée pour prédire la positivité de la BGS ou d'autres données pronostiques.

Il existe plusieurs tests GEP : test Merlin, Melagenix ou Castle.

Ces tests posent des problèmes, notamment le coût élevé des tests eux-mêmes, des thérapies associées et des tests de suivi.

En fin de compte, nous voulons utiliser ces tests pour décider de traiter ou non un patient. C'est pourquoi les résultats de l'essai NIVO-MELA sont très attendus. Le GEP peut également être utile pour sélectionner les patients à traiter au stade IIA, IIB ou IIC.

## **Colloque satellite 4 : Perspectives sur le mélanome à un stade précoce : diagnostic, stadification et traitement**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Axel Hauschild, Dr Sapna Patel, Dr Alexander van Akkooi*

### **Comment identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant ?**

*Intervenant : Dr Axel Hauschild*

La majorité des patients atteints de mélanome sont au stade I et II. Mais la majorité des événements se produisent dans ces groupes.

Étant donné que le traitement adjuvant est approuvé à partir du stade IIB, il n'est peut-être pas nécessaire de procéder à une BGS, mais c'est une question qui doit être discutée au sein d'un tumor board, car on sait que certains patients au stade IIB s'en sortiront bien et d'autres non, et qu'il est donc nécessaire de mieux sélectionner les traitements.

*La question qui se pose est donc la suivante : sommes-nous en train de surtraiter les patients ?*

Oui, sans aucun doute ! Pour prévenir une récurrence au stade IIC, il faut traiter 4 patients, contre 20 au stade IA.

*Que peut-on faire pour améliorer la sélection des patients ?*

Les nomogrammes peuvent permettre de prédire la récurrence et le pronostic, mais il existe différents nomogrammes adaptés à différentes populations, avec des écarts pouvant atteindre 10 % en utilisant exactement les mêmes données pour un mélanome donné.

*Qu'en est-il des biomarqueurs ?*

L'IFN gamma peut aider à sélectionner les répondeurs : les patients ayant une TMB, un IFN et un taux d'expression de PD1 élevés obtiennent de meilleurs résultats.

La GEP peut également être utile, comme cela a été mentionné dans l'exposé précédent. À cet égard, les données de l'étude NivoMela, dont la publication est attendue pour l'année prochaine, suscitent beaucoup d'espoir.

*Pourquoi les patients refusent-ils le traitement adjuvant ?*

Les raisons peuvent être : l'âge, les comorbidités, un stade IIIA...

Par ailleurs, lorsqu'on demande aux patients s'ils regrettent d'avoir subi un traitement adjuvant, la principale raison invoquée est le manque d'efficacité. Par conséquent, il est indispensable de mieux sélectionner les patients soumis à un traitement adjuvant et d'évaluer correctement le rapport entre le nombre de patients à traiter et le nombre nécessaire pour nuire.

# Approches thérapeutiques adjuvantes dans le mélanome à un stade précoce

*Intervenante : Dr Sapna Patel*

Nous sommes confrontés à certains défis dans le traitement du mélanome de stade IIB/C :

- le paradigme de la BGS ;
- le surtraitement ;
- traiter maintenant ou plus tard : le défi des conceptions croisées ;
- traitement néoadjuvant ou traitement adjuvant : y aura-t-il suffisamment de tumeurs pour être identifiées par l'immunothérapie dans les tumeurs primaires ?
- stades précoces de la maladie avec un risque élevé de récurrence ;
- atteinte des muqueuses et des zones acrales.

Si l'on examine les résultats des études portant sur le pembrolizumab ou le nivolumab en traitement adjuvant dans le cancer de stade IIB ou C, on constate qu'un nombre important de patients présentent des effets indésirables. Même s'ils ne sont pas de grade III (ce qui arrive dans 5 % des cas), certains EI de grade I ou II peuvent être gênants ; par exemple, une arthralgie de grade I en continu peut vraiment nuire à la qualité de vie.

*Quels sont les besoins non satisfaits et les aspects à prendre en compte dans le cadre d'un traitement adjuvant ?*

- Pembrolizumab ou le nivolumab en traitement adjuvant dans le mélanome de stade IIB/C.
- Pas de thérapie ciblée ou d'approche thérapeutique combinée.
- Qui traiter ? Si le taux de récurrence atteint près de 40 % et que le rapport de risque (HR) associé au traitement adjuvant est d'environ 0,6...
- Tous les patients au stade IIB/C n'ont pas besoin d'un traitement adjuvant.

- L'impact d'une récurrence (métastatique) après le traitement adjuvant n'est pas connu.
- Récurrence pendant le traitement adjuvant P/r à la récurrence après le traitement adjuvant.

## Thérapies néoadjuvantes ou adjuvantes dans le mélanome de stade II

*Intervenant : Dr Alexander van Akkooi*

Bien que le traitement adjuvant soit approuvé pour les patients de stade supérieur à IIB, la BGS a toujours un rôle à jouer car si elle est positive, le pronostic sera moins favorable. Cela permet également de mieux sélectionner les patients et de ne pas leur nuire inutilement.

En ce qui concerne le traitement néoadjuvant dans les mélanomes de stade IIB/C, plusieurs essais sont en cours sans que l'on dispose encore de données concernant l'efficacité.

- Essai de Karakousis et al. évaluant le pembrolizumab en néoadjuvant, qui a montré 14 % de toxicités de grade 3 et 4.
- Essai NeoReNi II, évaluant l'association nivolumab + relatlimab dans les mélanomes de stade II à haut risque.
- NEOPRIME évaluant le pembrolizumab en traitement néoadjuvant chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIB/C.
- Étude MARIANE : administration intradermique d'ipilimumab + nivolumab.

# Les thérapies cellulaires : pas seulement un traitement de dernier recours ?

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenante : Dr Inge Marie Svane*

La thérapie TIL nécessite le prélèvement de lymphocytes dans la tumeur, leur expansion et leur réinjection avec de l'IL2 qui agit comme un amplificateur de la thérapie TIL. Ce traitement a été décrit pour la première fois il y a près de 40 ans et a récemment fait l'objet d'une attention accrue pour traiter les patients réfractaires à l'immunothérapie (la troisième catégorie).

Plusieurs thérapies TIL sont désormais approuvées et disponibles dans le commerce, mais uniquement aux États-Unis.

Elle peut être utilisée en monothérapie, mais également pour améliorer la réponse de l'immunothérapie. Dans cette optique, plusieurs essais sont actuellement en cours afin d'évaluer des TIL.

Un essai clinique utilisant l'association ipilimumab + TIL a montré de très bons résultats, avec un RR de 49% pour l'ipilimumab + TIL contre 29 % pour l'ipilimumab seul.

Un autre essai visant à surmonter la résistance à l'immunothérapie consiste à utiliser pembrolizumab + TIL.

On sait également que l'ordre des traitements a un impact sur la thérapie TIL. Par exemple, BRAF/MEKi peut potentiellement réduire l'efficacité de la thérapie TIL qui suit. Par conséquent, si l'on envisage le recours à la thérapie TIL, il ne faut PAS utiliser l'inhibition de BRAF/MEK avant de commencer la thérapie TIL. En outre, l'inhibition de BRAF/MEK après l'échec de la TIL est tout aussi efficace qu'après la progression vers l'antiPD1.

Il est intéressant de noter que les TIL semblent mieux fonctionner chez les patients à faible TMB, qui sont généralement ceux qui obtiennent les moins bons résultats avec les traitements antiPD1.

En résumé...

- La thérapie par TIL est plus efficace chez les patients ayant une TMB faible, ce qui favorise l'utilisation précoce des TIL chez ces patients.
- Un traitement préalable par BRAF/MEKi est associé à une réduction de l'efficacité de la thérapie TIL, tandis que l'efficacité de BRAF/MEKi est maintenue si elle est administrée après la thérapie TIL, ce qui plaide en faveur d'un recours précoce à la TIL.
- Malgré tous les résultats en faveur de la thérapie TIL, elle n'est pas encore approuvée en Europe et est uniquement disponible dans le cadre d'essais cliniques.

## **Un défi complexe : du diagnostic avancé aux soins quotidiens de la KA. Comment définir la réussite dans le traitement de la KA ?**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenant : Dr Josep Malvehy*

La kératose actinique est un problème majeur car son incidence augmente en raison de l'exposition au soleil et du vieillissement de la population, ce qui entraîne des coûts élevés et mobilise beaucoup de ressources. Les dermatologues ne peuvent donc pas, à eux seuls, prendre en charge le traitement de la KA.

### *Le traitement de la KA est-il viable pour les systèmes de santé ?*

On sait que la KA est un indicateur de lésions cancérigènes, qu'il y a un risque de progression vers un CEC, que les soins préventifs réduisent les coûts liés au cancer. Cependant, la réalité est que le nombre de patients atteints de KA est si élevé qu'il est impossible de les traiter tous. De plus, la KA étant une maladie chronique, elle nécessite des traitements répétés.

### *Faut-il traiter toutes les KA ?*

En réalité, toutes les KA ne se transforment pas en CEC et près de 10 % des KA régressent seules. Le problème est que l'on ne sait pas lesquelles vont se transformer en CEC et lesquelles ne le feront pas.

Autre problème : les dermatologues ne peuvent pas, à eux seuls, traiter les KA, car leur nombre est gigantesque. Ils devraient donc également pouvoir compter sur les médecins généralistes pour la prise en charge des KA. Toutefois, cela implique que les dermatologues doivent se charger de la formation sur le diagnostic et le traitement des KA, car le traitement des lésions est parfois complexe. Il faudrait peut-être aider les médecins généralistes à mieux diagnostiquer la KA en les formant à la dermoscopie (identifier la maladie de Bowen, le CEC, distinguer la KA des maladies inflammatoires).

La télédermatologie est également très utile pour les former au diagnostic d'une KA, à condition qu'elle leur fournisse les réponses adéquates.

Mais même les dermatologues qui utilisent la dermoscopie ne parviennent pas toujours à diagnostiquer une KA.

Le suivi des patients atteints de KA à l'aide de la photographie semble être la solution idéale, même dans notre pratique clinique, car cela permet d'obtenir des données plus objectives. Le problème est que de nombreux médecins manquent de temps.

En outre, nous disposons aujourd'hui de technologies qui permettent d'observer la morphologie des KA in vivo. La technologie la plus fascinante est la LC-OCT qui nous permet de visualiser si une KA est proliférative, acantholitique, etc. Le problème est que ces technologies ne sont pas largement répandues et qu'elles sont coûteuses.

*Alors comment prendre en charge les KA ?*

Les données montrent que le traitement local est la meilleure option, mais il est vrai que tous les patients n'en ont pas besoin. Il est impossible d'harmoniser les traitements, car les systèmes de remboursement diffèrent, les préférences des patients peuvent évoluer, l'accès aux médicaments peut varier selon le contexte (public ou privé), et certains médicaments posent des problèmes réglementaires.

En résumé, il faut sensibiliser non seulement les patients, mais également les professionnels de santé (en particulier les médecins généralistes) à la prise en charge de la KA, se concentrer sur les patients à haut risque, recourir à des traitements qui s'attaquent directement à la maladie et intégrer la prévention et l'innovation.

## **Comment définir la réussite dans le traitement de la KA ?**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Claudio Conforti, Dr Carla Ferrándiz et Dr Laura Susok*

## Sélectivité : « se concentrer sur ce qui compte vraiment »

*Intervenant : Dr Claudio Conforti*

Lorsque nous traitons une LA, l'élimination complète des lésions n'est peut-être pas le critère d'évaluation idéal. Il est probablement préférable de quantifier la réduction du nombre de lésions, principalement parce que la KA est considérée comme une maladie chronique.

Certains systèmes de classification peuvent également être utilisés, comme l'AKASI, qui va de 0 à 18, et qui permet de tenter d'obtenir une évaluation plus objective.

En outre, le score AKASI est associé à un risque plus élevé de progression vers un CEC.

Pourquoi faut-il traiter les KA ? En effet, on ne sait pas quelle KA va évoluer vers un CEC. Il existe deux voies de développement d'un CEC : la voie classique (qui correspond à la classification d'Olsen) et celle suggérée par Fernandez-Figueras, dans laquelle on sait que certaines KA sont plus agressives d'emblée (à savoir les KA prolifératives).

Certains signes dermoscopiques peuvent permettre de prédire une KA à haut risque, par exemple la présence de vaisseaux glomérulaires, qui sont associés à une prolifération basale.

Il existe de nombreux facteurs de risque (immunodépression, HPV...) mais la présence d'une prolifération basale est une caractéristique nouvelle. Plus la prolifération basale est importante, plus le risque de progression vers un CEC est élevé. Cet aspect a été étudié dans le cadre de la classification PRO : PRO I, II et III. Le problème est que cette classification est histologique. Comment peut-on l'évaluer *in vivo* ? En utilisant un nouvel outil : la LC-OCT. Il existe une très bonne corrélation entre l'histologie et la LC-OCT dans le classement de la prolifération basale.

Pour mieux évaluer la couche basale, on peut ajouter un peu d'eau ou d'acide salicylique pour éliminer l'hyperkératose et améliorer la résolution de l'imagerie.

Il est intéressant de noter que la tirbanibuline fonctionne également dans les KA classées PRO III. Pourquoi ? La tirbanibuline agit de manière sélective sur les cellules présentant un profil prolifératif élevé et un taux de mitose élevé, car elle inhibe les microtubules.

## Établir une relation de confiance grâce à la sécurité et à la tolérance

*Intervenante : Dr Carla Ferrándiz*

Les KA ne sont pas une maladie à traitement unique, il s'agit plutôt une maladie chronique. Il n'est donc pas réaliste d'envisager une élimination complète des lésions. Par ailleurs, certains traitements entraînent d'importantes réactions cutanées locales (RCL) et, comme il faut traiter de manière répétée les patients atteints de KA, les médicaments provoquant de telles réactions seront moins susceptibles d'être repris par le patient, ce qui peut finir par nuire à la relation de confiance entre le patient et le médecin.

La tirbanibuline présente un faible taux de RCL, ce qui se traduit par une bonne observance du traitement. En outre, lorsqu'on a demandé aux patients s'ils souhaitaient être à nouveau traités avec la tirbanibuline, près de 90 % d'entre eux ont indiqué qu'ils pourraient renouveler le traitement, comme l'a montré l'étude Tirbaskin récemment publiée.

Un autre sous-groupe de patients est celui des patients à haut risque, tels que les patients greffés. Chez ces patients, on n'observe pas de régression spontanée de la KA. En outre, il faut traiter ces patients de manière précoce et proactive afin de prévenir la progression du CEC, et insister sur la prévention primaire par la photoprotection.

Si l'on examine l'efficacité de la tirbanibuline chez ces patients, l'efficacité est un peu plus faible que chez les patients immunocompétents, mais comme les RCL sont moins importantes, il est possible de traiter ces patients de nouveau facilement.

La tirbanibuline présente donc un profil équilibré en termes d'efficacité, de sécurité, de tolérance et de satisfaction des patients. Cet aspect est très important car les patients atteints de KA devront renouveler le traitement au fil du temps.

## **La simplicité est essentielle pour un contrôle à long terme de la maladie**

*Intervenante : Dr Laura Susok*

Le cancer de la peau est une épidémie, avec une augmentation de plus de 500 % au cours des 30 dernières années. La prise en charge de la KA ne peut donc pas être assurée uniquement par la dermatologie. Nous devons donc donner aux patients et aux médecins généralistes les moyens d'améliorer la prise en charge de la KA.

La télédermatologie présente de nombreux avantages :

- accès aux soins facilité ;
- gain de temps ;
- commodité pour les patients ;
- dépistage précoce et surveillance ;
- réduction des frais de santé.

C'est pourquoi il nous faut des traitements simples pour soigner les patients atteints de KA.

La tirbanibuline est le traitement auto-administré de la KA le plus rapide.

*Qu'en est-il de l'observance ?*

On sait que les traitements complexes sont synonymes de plus faible observance.

*Les traitements de la KA sont-ils disponibles toute l'année ?*

Oui, la tirbanibuline peut être utilisée toute l'année.

En résumé, la satisfaction du patient est essentielle pour améliorer l'observance à long terme, la télédermatologie peut faciliter le suivi des patients, et le traitement court de la tirbanibuline améliore l'observance.

## **De nouveaux dispositifs pour le dépistage précoce du cancer de la peau**

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Harald Kittler, Dr Lara Valeska Maul et Dr Josep Malvehy*

### **Photographie 3D du corps entier : l'expérience autrichienne**

*Intervenant : Dr Harald Kittler*

La photographie du corps entier (TBP) est recommandée pour les patients à haut risque. Aujourd'hui, on dispose de nouveaux appareils 3D, mais on ne sait toujours pas si ces technologies seront plus efficace que les anciens appareils 2D.

- Avantages :
  - o fournit des informations complémentaires ;
  - o permet un dépistage plus précoce ;
  - o rassure le clinicien et le patient ;
  - o facilite le stockage, la documentation, l'extraction et la télémedecine ;
  - o améliore l'observance du patient → les patients l'adorent !
  
- Défis :
  - o Fournit-il vraiment des informations complémentaires ?
  - o Le dépistage précoce du mélanome a-t-il un impact sur la pratique clinique ?
  - o Augmentation des coûts.
  - o Ne couvre pas l'ensemble du corps (cuir chevelu, organes génitaux, plante des pieds).
  - o Peut rassurer à tort le clinicien et le patient (faux positifs).
  - o Préoccupations potentielles concernant la protection des données et la confidentialité.

D'autres études devront être menées afin de déterminer quel est le véritable impact clinique de la TBP 3D.

## Synergie entre l'intelligence humaine et l'intelligence artificielle dans le dépistage du mélanome

*Intervenante : Dr Lara Valeska Maul*

Nous disposons déjà de nombreux outils d'IA pour le dépistage du mélanome. Nous savons que l'IA est plus performante que les dermatologues, mais uniquement dans des environnements artificiels.

Par conséquent, lorsque l'IA est utilisée avec des données réelles du quotidien, ses performances sont médiocres si elle n'est pas supervisée. C'est pourquoi on devrait utiliser l'IA afin d'accroître les capacités du médecin, dans le cadre de ce que l'on appelle l'IA augmentée, en créant une synergie. Mais qu'entend-on par synergie ? L'IA et le cerveau humain se complètent mutuellement, mais leur combinaison ne nous donnera pas de pouvoirs magiques où 1+1 serait supérieur à 2.

On sait aujourd'hui que l'utilisation de l'IA par des experts n'est pas la meilleure solution ; en réalité, ce sont les utilisateurs moins expérimentés ou novices qui tirent le plus grand profit de l'intelligence augmentée (des humains assistés par l'IA).

L'un des principaux problèmes posés par les ensembles de données actuels est l'absence de certains types de peau, en particulier des types de peau plus foncés.

Qu'en est-il des applications d'IA grand public telles que SkinVision (une IA non supervisée basée sur une application) ? Elles peuvent présenter des risques car elles donnent parfois des faux positifs qui rassurent à tort.

Qu'en est-il de la perception de l'utilisation de l'IA par les patients ? Les patients apprécient l'utilisation de l'IA. Mais la situation n'est pas la même pour les cliniciens, car de nombreux algorithmes d'IA fonctionnent comme une « boîte noire » et les cliniciens veulent savoir pour quelles raisons une lésion donnée peut être considérée comme bénigne ou maligne. À cet égard, l'IA explicable peut accroître la confiance des cliniciens dans l'IA.

# L'imagerie profonde dans le diagnostic du cancer de la peau

*Intervenant : Dr Josep Malvehy*

L'intégration de tous les outils d'imagerie dont nous disposons peut améliorer la prise en charge du cancer de la peau. Depuis l'avènement de la dermoscopie, les avancées se sont multipliées et les technologies utilisées de plus en plus nombreuses. Nous disposons désormais de la TBP 3D, de la dermoscopie numérique, de la RCM, de l'OCT, de la LC-OCT... et la combinaison de toutes ces technologies avec les données cliniques est cruciale dans le cadre d'un concept appelé « dermatomique ».

L'un des principaux problèmes auxquels nous sommes confrontés lorsque nous utilisons de nouvelles technologies d'imagerie est la complexité de leur courbe d'apprentissage. Toutefois, l'IA pourrait contribuer à accélérer cette courbe d'apprentissage. Par exemple, la LC-OCT incorpore deux algorithmes d'intelligence artificielle pour détecter les CBC et les KA. Lorsque cette aide basée sur l'IA est activée, elle peut permettre aux praticiens moins expérimentés d'examiner une lésion, et ainsi économiser 2 ans de formation. L'IA peut donc potentiellement raccourcir la courbe d'apprentissage de certaines technologies d'imagerie.

Enfin, l'IA peut également améliorer l'acquisition d'images, non seulement d'images du corps entier (comme les technologies Vectra ou ATMB), mais aussi d'images dermoscopiques grâce à des dispositifs tels que Deviskan de Dermavision, qui capture des images dermoscopiques de manière non supervisée. Ces images obtenues avec l'appareil ont été étudiées par Roses et al et publiées dans JAMA Dermatology. Elles présentent une très bonne qualité et une corrélation avec les images dermoscopiques prises manuellement, tout en minimisant le temps d'acquisition.

# Quelle prise en charge pour le CEC (carcinome épidermoïde cutané) ?

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Heather Shaw (Londres, Royaume-Uni) et Dr Paolo Bossi (Brescia, Italie)*

## Traitement néoadjuvant et/ou adjuvant dans les cas à haut risque : comment intégrer ces approches ?

*Intervenante : Dr Heather Shaw (Londres, Royaume-Uni)*

La prise en charge du carcinome épidermoïde cutané (CEC) à haut risque connaît un changement de paradigme avec l'incorporation de l'immunothérapie systémique à des stades plus précoces de la maladie. Alors que la chirurgie, avec ou sans radiothérapie adjuvante, constitue traditionnellement la norme de soins, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont de plus en plus souvent intégrés aux stratégies périopératoires.

L'immunothérapie néoadjuvante a démontré des résultats prometteurs, avec des taux élevés de réponse pathologique majeure chez les patients atteints de tumeurs résécables mais à haut risque. Cette approche peut permettre de réduire la charge tumorale, de réaliser des actes chirurgicaux moins lourds et potentiellement améliorer les résultats à long terme. Il est important de noter que la réponse pathologique est apparue comme un marqueur de substitution pertinent pour la survie.

Le traitement adjuvant avec des inhibiteurs de PD-1, en particulier le cémipimab, a montré une réduction significative du risque de récurrence dans des populations à haut risque sélectionnées.

Il s'agit notamment de patients présentant des caractéristiques pathologiques défavorables telles qu'une invasion profonde, une invasion périneurale, une atteinte ganglionnaire ou une maladie récurrente.

L'intégration optimale des approches néoadjuvantes et adjuvantes reste un défi majeur. Le traitement néoadjuvant peut être particulièrement avantageux dans le cas de tumeurs à la limite de la résécabilité ou lorsque la morbidité chirurgicale risque d'être élevée. En revanche, le traitement adjuvant reste approprié pour les patients présentant des caractéristiques à haut risque identifiées après l'opération.

Une prise de décision multidisciplinaire est essentielle, tenant compte des caractéristiques de la tumeur, des facteurs liés au patient et des résultats attendus de la chirurgie. Les études en cours permettront de mieux définir les meilleures stratégies de séquençage et de sélection des patients.

## **Nouvelles perspectives dans le traitement du CEC récidivant ou métastatique**

*Intervenant : Dr Paolo Bossi (Brescia, Italie)*

Le contexte thérapeutique du CEC récidivant et métastatique a été bouleversé par l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, qui constituent désormais le traitement de première intention standard et permettent d'obtenir des réponses durables chez un sous-groupe de patients.

Néanmoins, la résistance primaire et acquise au blocage de PD-1 reste un défi clinique majeur. Les recherches se concentrent actuellement sur la lutte contre la résistance grâce à des stratégies combinées et à de nouvelles approches thérapeutiques.

### *Que peut-on faire pour surmonter les résistances ?*

Utilisation d'autres médicaments systémiques (par exemple les inhibiteurs de l'EGFR seuls ou en association avec les antiPD1) ainsi que de médicaments intralésionnels.

L'association de l'immunothérapie avec des inhibiteurs de l'EGFR a montré des résultats encourageants, en particulier dans les cas réfractaires au PD-1, en améliorant l'immunogénicité de la tumeur et en modulant le microenvironnement tumoral.

Des thérapies intratumorales sont également à l'étude, visant à induire à la fois un contrôle local de la tumeur et une activation immunitaire systémique.

Ces stratégies peuvent être particulièrement pertinentes chez les patients dont les lésions sont faciles d'accès et qui présentent une résistance aux antiPD1. Les médicaments intralésionnels étudiés sont l'IL2, le daromun (conjugué IL2/TNF), le cémipimab intralésionnel, entre autres.

Malgré ces avancées, les biomarqueurs prédictifs restent limités. L'expression de PD-L1 et la charge tumorale mutationnelle (TMB) ne sont pas toujours en corrélation avec la réponse, ce qui souligne la nécessité d'affiner les biomarqueurs, y compris le profilage du microenvironnement immunitaire.

Les axes de recherche futurs comprennent le développement d'immunothérapies de nouvelle génération, de traitements à base de cytokines et de thérapies virales oncolytiques, dans le but d'améliorer les résultats chez cette population difficile à traiter.

# Colloque européen sur les soins dermatologiques chez les receveurs de greffe

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenantes : Dr Ulrike Leiter et Dr Catherine Harwood*

## L'immunothérapie dans le traitement des cancers de la peau après une greffe d'organe

*Intervenante : Dr Ulrike Leiter*

Les patients greffés représentent une population unique et complexe en raison de leur risque nettement accru de cancer de la peau, en particulier de CEC, et de leur état d'immunosuppression chronique.

L'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez ces patients est complexe en raison du risque de rejet de l'allogreffe. Si ces traitements permettent d'obtenir des réponses tumorales significatives, ils s'accompagnent toutefois d'un taux important de rejet de greffe, qui peut être sévère et potentiellement mortel.

Les taux de rejet rapportés varient mais peuvent approcher 40 à 50 %, en particulier chez les receveurs de greffes de rein. Le risque semble dépendre de facteurs tels que le type d'organe greffé, le traitement immunosuppresseur de base et le moment où l'immunothérapie est administrée.

Les stratégies visant à réduire le risque de rejet comprennent la modification du traitement immunosuppresseur, comme le passage aux inhibiteurs de mTOR, et une sélection rigoureuse des patients. Cependant, on manque encore de données prospectives solides.

D'autres voies d'administration de l'immunothérapie, comme la voie intralésionnelle, doivent également être envisagées. Le cémipimab intralésionnel donne de bonnes réponses, quelles que soient les doses. En ce qui concerne les effets indésirables, ils dépendaient du médecin qui pratiquait l'injection. Lorsque l'injection était sous-cutanée, il y avait davantage d'effets indésirables car l'injection dans le tissu sous-cutané augmente l'absorption systémique.

Les décisions thérapeutiques doivent donc être individualisées, en évaluant les bénéfices oncologiques par rapport au risque de perte du greffon, et nécessitent une étroite collaboration entre les dermatologues, les oncologues et les spécialistes de la transplantation.

## **Prévention primaire et secondaire du cancer de la peau chez les receveurs de greffes d'organes solides**

*Intervenante : Dr Catherine Harwood*

La prévention reste un pilier de la prise en charge du cancer de la peau chez les patients greffés, étant donné le risque extrêmement élevé qu'ils courent tout au long de leur vie. La prévention primaire passe par une photoprotection rigoureuse, avec notamment l'utilisation d'écrans solaires à indice de protection élevé, le port de vêtements de protection et l'adoption de comportements visant à réduire l'exposition aux UV.

La prévention secondaire implique une surveillance régulière de la peau et des stratégies de dépistage précoce. La sensibilisation des patients et l'auto-examen jouent un rôle essentiel, car le dépistage précoce des lésions améliore considérablement les résultats.

Cependant, il n'existe pas d'essais cliniques randomisés (ECR) pour les patients greffés afin d'évaluer ces stratégies primaires et secondaires. En fait, le seul ECR réalisé sur les stratégies de prévention comprend l'utilisation de l'acitrétine et le remplacement des immunosuppresseurs conventionnels par des mTOR. Il n'existe donc pas d'ECR prospectifs sur la photoprotection chez les patients ayant subi une greffe d'organe, ni sur aucun des médicaments utilisés pour le traitement de la kératose actinique (KA). Cela ne signifie pas qu'il faut renoncer à ces stratégies et à ces traitements, mais cela confirme la nécessité de réaliser des ECR chez les patients greffés.

Lorsque l'on évalue les KA et le champ de cancérisation chez les patients greffés, certains défis doivent être pris en compte : Les patients greffés présentent une charge de morbidité plus élevée, une progression accélérée vers un CEC, une régression spontanée faible ou inexistante des KA, une efficacité thérapeutique réduite, ainsi que des effets potentiels sur l'allogreffe (par exemple avec l'imiquimod)...

Cela limite également l'inclusion des patients immunodéprimés dans les ECR, avec pour conséquence un manque de données significatives. Par conséquent, la plupart des données disponibles sur le traitement de la KA proviennent d'ECR réalisés chez des patients immunocompétents.

Parmi les traitements disponibles, le 5-FU est celui qui présente le meilleur rapport coût-efficacité, mais il a été étudié dans le cadre de deux ECR chez des patients immunocompétents (Jansen NEJM 2019, Weinstock JAMA Derm 2018).

Lorsque le 5-FU est associé au calcipotriol, la réponse est supérieure au 5-FU seul car le calcipotriol agit comme une immunothérapie locale en augmentant la réponse Th2, réduisant ainsi le nombre de KA. En outre, si une réponse Th2 apparaît, elle est beaucoup moins susceptible d'être associée à un rejet du greffon.

*Qu'en est-il de cette combinaison chez les patients greffés ?*

Un nouvel essai prometteur utilisant le 5-FU + le calcipotriol + la photoprotection est actuellement en cours au Royaume-Uni et au Canada sans que des données soient encore disponibles (essai SPoTIT).

La photothérapie dynamique a fait l'objet de plusieurs ECR. Leur intérêt réside dans le fait qu'ils incluent des patients immunocompétents ainsi que quelques patients greffés, bien qu'en nombre limité. Chez les patients greffés, la TPD donne de bons résultats, mais les résultats sont mitigés.

Il existe plusieurs rapports de cas et séries associant la tirbanibuline et la cryothérapie, avec de bons résultats sur la réduction de la KA mais aucune donnée sur l'effet de la réduction du CEC.

Le sirolimus a montré son efficacité à réduire la KA et du CEC in situ, mais pas le CEC invasif.

La meilleure preuve d'efficacité la chimioprévention systémique chez les patients greffés provient de l'acitrétine. Le problème est que les prix varient d'un pays à l'autre et qu'un suivi biologique est nécessaire. Toutefois, les recommandations de l'EADO préconisent l'acitrétine dès l'apparition du premier CEC, en particulier à faible dose (10 mg).

Qu'en est-il des autres agents de chimiothérapie préventive ? La nicotinamide a montré une amélioration du CPNM chez les patients immunocompétents dans l'essai ONTRAC, mais n'a pas fonctionné chez les patients greffés, probablement parce que l'étude publiée dans le BJD manquait de puissance statistique.

Des articles plus récents montrent de bons résultats pour la nicotinamide chez les patients greffés, mais un nouvel essai en cours au Canada (SPRINTR) fournira des informations complémentaires sur l'utilisation de la nicotinamide chez ces patients

Autre question cruciale : l'ajustement du traitement immunosuppresseur, qui a prouvé son efficacité à réduire le CEC chez les patients greffés. La réduction ou l'arrêt de l'azathioprine ou du mycoférolate, la réduction des doses d'immunosuppresseurs... toutes ces stratégies sont bénéfiques pour prévenir l'apparition d'un CEC. Cependant, la mesure la plus appropriée consiste à remplacer les immunosuppresseurs par des inhibiteurs de mTOR tels que l'évérolimus ou le sirolimus.

La vaccination contre le papillomavirus est une autre stratégie prometteuse. Le vaccin crée en effet une protection croisée qui réduit l'apparition du CEC, y compris chez les patients immunodéprimés. L'étude VAXAK a montré que la vaccination contre le papillomavirus réduisait le nombre de KA chez les patients immunocompétents, ce qui constitue une piste de recherche potentielle chez les patients greffés.

En résumé, bien que bon nombre des interventions destinées aux patients greffés semblent pertinentes, elles ne reposent pas sur des preuves scientifiques solides en raison de l'absence d'ECR.

# ChatGPT et au-delà

*Rapport rédigé par le Dr Oriol Yelamos (dermatologue, Espagne)*

*Intervenants : Dr Titus Brinker, Dr Lukas Flatz et Dr Alexander Zink*

## L'IA explicable dans le dépistage du cancer de la peau

*Intervenant : Dr Titus Brinker*

L'intelligence artificielle (IA) a démontré un fort potentiel dans le dépistage du cancer de la peau ; cependant, son adoption à grande échelle est limitée par des préoccupations liées à la transparence et à la confiance. L'IA explicable (XAI) vise à relever ces défis en expliquant comment les algorithmes parviennent à des décisions de diagnostic.

L'IA s'est révélée être un très bon outil de dépistage *in silico* du cancer de la peau. Cependant, ses performances sont médiocres avec des images réelles et la plupart des études n'indiquent malheureusement pas pourquoi une image correspond ou non à un cancer de la peau. Pour pouvoir comprendre l'IA, nous avons besoin de l'IA explicable (XAI). Les outils XAI sont capables d'identifier et de visualiser les caractéristiques ou les zones de l'image qui déterminent les prédictions du modèle, ce qui améliore l'interprétabilité et facilite l'acceptation par les cliniciens.

Le problème des outils XAI actuels est qu'ils mettent en évidence certaines zones qui ne correspondent pas à ce que les dermatologues observent. Des tentatives ont donc été faites pour développer la XAI à partir de ce que les cliniciens examinent (étude de Chanda et al). La méthode traditionnelle consiste en une annotation manuelle, mais elle est très chronophage. En ce sens, il existe actuellement de nombreuses études qui utilisent l'oculométrie pour établir une corrélation entre ce que les médecins regardent et ce que la XAI met en évidence.

Mais en quoi la XAI est-elle importante ? Que veulent les cliniciens et les patients lorsqu'ils utilisent l'IA ? Bien sûr, les médecins veulent que le diagnostic soit précis, mais aussi explicables, car c'est ce que les patients attendent avant tout.

Des informations ont également été publiées sur des dispositifs intégrant l'IA dans un dermatoscope portatif. Ces dispositifs sont actuellement à l'étude et donnerons des résultats à l'avenir.

Il est également possible d'utiliser l'IA générative pour mieux comprendre les choses. Par exemple, il est possible de demander à chatGPT ou à DeepSeek pourquoi une lésion donnée est un mélanome ou non. Cela pourrait s'avérer très utile dans le cadre des tumor boards, où l'on peut demander à l'IA générative pourquoi certaines choses se présentent ainsi et quelles sont les meilleures options thérapeutiques.

L'IA occupe actuellement une place tellement importante que même le Congrès américain débat de son utilisation dans le domaine médical afin d'adopter une législation en la matière, l'objectif ultime étant de permettre à l'IA de prescrire des médicaments. Cela pourrait permettre de réaliser des économies dans les systèmes de santé.

L'utilisation de l'IA soulève plusieurs questions éthiques. Il est vrai qu'aujourd'hui les gens préfèrent le contact humain, mais il est également vrai que l'IA est beaucoup utilisée pour les consultations médicales, puisque les patients et les cliniciens y ont recours avant le rendez-vous médical proprement dit. Cela peut s'avérer délicat car on alimente alors des algorithmes avec des données confidentielles.

En résumé, l'intégration des données multimodales, y compris les métadonnées cliniques et l'historique du patient, est essentielle pour améliorer les performances et aligner les systèmes d'IA sur la prise de décision clinique dans le monde réel. En fin de compte, la XAI devrait fonctionner comme un outil d'aide à la décision, permettant de compléter l'expertise du clinicien plutôt que de la remplacer.

## ChatGPT : le point de vue d'un médecin sur l'IA en médecine

*Intervenant : Dr Lukas Flatz*

Les grands modèles linguistiques tels que ChatGPT sont de plus en plus étudiés pour des applications dans la pratique clinique. Ces outils peuvent contribuer à documenter les cas, à synthétiser les données médicales et faciliter la communication avec les patients.

Du point de vue du médecin, ChatGPT offre la possibilité d'améliorer l'efficacité et de réduire la charge administrative. Il peut également améliorer l'éducation des patients en fournissant des explications claires et accessibles.

Toutefois, le risque de générer des informations inexactes ou trompeuses, ainsi que l'absence d'un véritable raisonnement clinique, constituent des limites. Par conséquent, les résultats doivent être évalués de manière critique par les professionnels de la santé.

Les considérations éthiques, y compris la confidentialité des données, la transparence et la responsabilité, sont essentielles lors de l'intégration de ces outils dans les flux de travail cliniques.

ChatGPT doit être considéré comme une technologie de soutien qui vient compléter, et non remplacer, le jugement clinique.

# Comblent les lacunes en matière de soins : télédermatologie, appareils portables et triage par IA pour la santé cutanée des populations

*Intervenant : Dr Alexander Zink*

Les technologies de santé numériques jouent un rôle de plus en plus important dans la lutte contre les disparités en matière de soins dermatologiques.

La télédermatologie s'est avérée efficace pour élargir l'accès aux soins spécialisés, en particulier dans les zones mal desservies et isolées. Les systèmes de triage basés sur l'IA peuvent optimiser l'allocation des ressources en donnant la priorité aux lésions à haut risque.

Toutefois, l'efficacité de ces systèmes dépend de la prévalence de la maladie et de l'équilibre entre sensibilité et spécificité. Dans les populations à faible risque, une sensibilité accrue peut conduire à un surdiagnostic et à des interventions inutiles.

Les appareils portables et les applications mobiles s'imposent comme des outils permettant la surveillance continue et le dépistage précoce des lésions cutanées, ce qui confère plus d'autonomie aux patients et facilite une intervention rapide. Parmi ces dispositifs, on peut citer les toilettes intelligentes qui permettent d'effectuer des analyses d'urine et de selles, afin de surveiller également la réponse au traitement (on sait que l'on peut surveiller la réponse au traitement par immunothérapie grâce à l'analyse des selles).

Une mise en œuvre réussie nécessite l'intégration dans les systèmes de soins de santé, ainsi qu'une validation solide, la sécurité des données et la prise en compte du rapport coût-efficacité.

Au niveau de la population, la combinaison de la télédermatologie, de l'IA et du suivi numérique a le potentiel d'améliorer considérablement le dépistage précoce et de réduire les inégalités dans les soins du cancer de la peau.