

Dans la presse internationale

Olivier Dereure

CHU de Montpellier, Hôpital Saint-Éloi
o-dereure@chu-montpellier.fr

Intelligence artificielle : la machine fait-elle aussi bien (voire mieux...) que le dermatologue ?

La question de l'intelligence artificielle et de ses applications diagnostiques se pose avec une très grande acuité dans un contexte démographique de plus en plus restreint où l'accès aux soins et à un diagnostic adéquat deviennent de véritables enjeux de santé publique. C'est dire l'importance de développer ce type d'outil, notamment dans des situations où l'erreur diagnostique a des conséquences potentiellement graves, en particulier pour les tumeurs cutanées. Un certain nombre de publications sont déjà venues démontrer qu'il ne s'agit plus de science-fiction mais bien des outils de demain qu'il va falloir éduquer, maîtriser et installer en semi-routine voire en routine pour pallier cette démographie dermatologique en berne. Un de ces outils informatiques principaux basés sur des algorithmes auto-éducatifs est connu sous le nom de *réseau neuronal*, c'est-à-dire un logiciel informatique ayant la capacité d'apprendre et d'utiliser l'expertise acquise pour analyser des données nouvelles. Une des applications possibles est d'alimenter en amont ce logiciel par un très grand nombre de photographies classées par diagnostic pour lui permettre ensuite d'analyser d'autres photographies en utilisant les capacités de reconnaissance et l'expertise acquises lors de l'analyse des images d'apprentissage.

Un réseau neuronal est un logiciel capable d'apprendre et d'utiliser l'expertise acquise pour analyser des données nouvelles

Les auteurs japonais de cet article du *British Journal of Dermatology* ont ainsi analysé la capacité d'un de ces réseaux neuronaux vis-à-vis de la classification d'images de tumeurs cutanées après une période d'apprentissage, et notamment s'il s'agissait d'une tumeur bénigne ou maligne. Ainsi, le logiciel a été « entraîné » sur une série de 4 867 images cliniques obtenues de 1 842 patients chez lesquels des tumeurs cutanées bénignes ou malignes (carcinome basocellulaire, épidermoïde, mélanome) avaient été diagnostiquées. Ensuite, une série complémentaire de 1 142 images issues de 454 patients ont été proposées à l'analyse par le logiciel mais également

à un panel de 13 dermatologues « certifiés » et à 9 internes en dermatologie. La précision de la classification par le logiciel dûment entraîné était de 76,5 %, avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 90 %.

Ces chiffres étaient supérieurs à ceux qui étaient obtenus tant par les dermatologues entraînés que par les internes, même si ces derniers faisaient un peu moins bien que leurs aînés. En particulier, la classification *bénin versus malin* était exacte dans 92 % des cas pour le logiciel *versus* 85 % et 75 % pour les dermatologues entraînés et les internes respectivement. Il s'agit donc d'une preuve de plus de la puissance de ces logiciels « éduquables » par des algorithmes informatiques adéquats et finalement apparemment relativement simples. À suivre car il s'agit probablement des outils diagnostiques de demain et il est hautement probable qu'une prochaine étape sera par exemple l'analyse des aspects dermoscopiques et non pas uniquement cliniques comme dans cette étude.

Référence :

Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y, *et al.* Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. *Br J Dermatol* 2019 ; 180 (2) : 373-381.

La pemphigoïde bulleuse est-elle une maladie paranéoplasique dans certains cas ?

Cette question n'est pas totalement incongrue et cette possibilité a été soulevée à de nombreuses reprises dans le passé, alimentée par des observations parfois tout à fait démonstratives. Mais qu'en est-il vraiment à l'échelle d'une population et de cohortes significatives de patients ?

C'est le but de cette étude en provenance de Taïwan et publiée dans le *British Journal of Dermatology*. Les auteurs ont en fait pris le problème un peu à l'envers sous la forme de l'évaluation d'un éventuel sur-risque de développer une PB chez les patients atteints d'un cancer par rapport à la population générale du même âge et du même sexe. Pour ce faire, les auteurs de cette étude se sont basés sur les informations issues de la banque de données nationales de l'assurance santé de l'île, qui a l'avantage d'être tout à fait exhaustive.

L'étude a ainsi été menée sur 11 ans entre 2000 et 2011 sur un total de presque 37 000 patients atteints de cancer comparés avec 147 000 patients contrôles d'âge comparable et du même sexe. Ainsi, l'incidence de la PB était de 17,2/100 000 personnes/an chez les patients cancéreux *versus* 19,8 chez les contrôles, c'est-à-dire un ratio d'incidence de 0,87 et

un hazard ratio de PB ultérieure en cas de cancer de 0,47. L'âge, la présence d'un diabète et d'une maladie cérébrovasculaire étaient en revanche des facteurs de risque indépendant de BP et on peut d'ailleurs se demander si le lien entre PB et glyptines, mis en exergue par beaucoup de publications récentes, n'est pas en partie sous-tendu par ce lien avec le diabète, les glyptines étant très souvent utilisées en première ligne chez ces patients.

En résumé, il ne semble pas qu'il y ait, au moins dans cette population précise, une incidence plus importante de PB chez les patients atteints d'un cancer et ce dernier ne semble donc pas être un facteur de risque vis-à-vis de l'apparition d'une PB.

Cette étude ne montre pas une incidence plus importante de pemphigoïde bulleuse chez les patients atteints d'un cancer

En dehors d'un point d'appel précis, il semble donc inutile de se lancer dans une recherche exhaustive de cancer en cas de PB. Toutefois, il faudra démontrer que cette notion est également exacte dans d'autres populations, ethniquement différentes.

Référence :

Chen CT, Hu HY, Chang YT, Li CP, Wu CY. Cancer is not a risk factor for bullous pemphigoid: 10-year population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2019 ; 180 (3) : 553-558.

Aprémilast et épidermolyse bulleuse simplex généralisée sévère

L'épidermolyse bulleuse simplex généralisée sévère est une génodermatose liée à des mutations des gènes codant pour les kératines 5 et 14. Cliniquement, elle se présente sous la forme de bulles présentes dès la naissance, pouvant avoir un profil clinique herpétoïde et pouvant s'associer à des lésions muqueuses. Une amélioration progressive avec le temps est habituelle mais le risque infectieux précoce est réel, entraînant une augmentation significative de la mortalité néonatale. L'enjeu thérapeutique n'est donc pas négligeable. Par ailleurs, alors que cette affection était initialement considérée comme une maladie purement mécano-bulleuse liée à une fragilité de la zone de la membrane basale, un certain nombre d'arguments récents sont venus modifier ce point de vue assez univoque en apportant notamment des arguments vis-à-vis d'un mécanisme additionnel de nature inflammatoire avec par exemple un effet favorable des traitements anti-inflammatoires locaux.

Cette étude tout à fait innovante s'est intéressée dans un premier temps à la description des acteurs pro-inflammatoires tant cellulaires que cytokiniques

présents dans les lésions bulleuses spontanées et sur les zones traumatisées. L'analyse histologique et immunohistochimique a mis en évidence la présence constante d'un infiltrat lymphocytaire périvasculaire fait de lymphocytes T CD4 + sur les biopsies de bulles et de zones traumatisées, associé à une infiltration épidermique de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans la majorité des cas. La présence de chémokines impliquées dans le trafic lymphocytaire cutané était également identifiée en immunohistochimie. Enfin, des taux élevés de cytokines dérivées des lymphocytes TH17 étaient détectés en peau lésionnelle. Dans un deuxième temps, trois patients adultes atteints de cette génodermatose ont été traités par aprémilast 60 mg/j, molécule dont on sait qu'elle interfère avec les cytokines pro-inflammatoires et notamment avec celles qui sont dérivées des TH 17, en particulier dans le psoriasis. Dans les trois cas, une amélioration spectaculaire a été obtenue avec une diminution nette de l'apparition des bulles et une bonne tolérance.

Une amélioration spectaculaire a été obtenue avec une diminution nette de l'apparition des bulles et une bonne tolérance

Ce travail tout à fait intéressant ouvre donc une nouvelle porte dans la prise en charge de ces patients qui jusqu'à présent étaient peu accessibles à un quelconque traitement en dehors de celui des complications infectieuses. Félicitations donc à l'équipe de Nice qui a coordonné ce beau travail multicentrique français publié dans un numéro très récent du *British Journal of Dermatology*.

Référence :

Castela E, Tulic MK, Rozières A, et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol* 2019 ; 180 (2) : 357-364.

Résiquimod topique et kératoses actiniques multiples : essai clinique contrôlé multicentrique en double aveugle contre placebo

Bien entendu vous connaissez l'ancêtre du résiquimod, l'imiquimod, largement utilisé dans les kératoses actiniques les condylomes, les carcinomes basocellulaires superficiels et autres maladies de Bowen. Le résiquimod est un agoniste des récepteurs TLR7 et 8 impliqués dans l'immunité innée, mais son activité biologique est nettement plus importante que celle de l'imiquimod et il était donc tout à fait logique de tester ce produit par voie locale dans une des indications phares de l'imiquimod, les kératoses actiniques multiples en nappe.

C'est donc l'objet de cet essai thérapeutique contrôlé en double aveugle et partiellement contre placebo récemment publié par les auteurs allemands et suisses dans le *British journal of Dermatology* dont l'objectif principal est la recherche du dosage optimal en termes d'efficacité et de tolérance. Dans cet essai multicentrique, 217 patients atteints de kératoses actiniques multiples ont été randomisés entre cinq schémas de traitement avec le résiquimod sous une forme en gel à 0,03 ou 0,01 %, certains bras de l'essai étant contre placebo (véhicule). Une disparition complète des lésions a été obtenue dans 56 à 85 % des cas en fonction du schéma de traitement, le meilleur résultat ayant été obtenu avec le gel à 0,03 % appliqué sept fois sur une durée de deux semaines avec répétition de ce cycle de traitement après huit semaines de repos. Par ailleurs le gel à 0,03 % faisait mieux que la concentration la plus faible.

Une disparition complète des lésions de kératoses actiniques a été obtenue dans 56 à 85 % des cas en fonction du schéma de traitement

Environ 60 % des patients ont eu des effets indésirables locaux tout à fait attendus et très similaires à ce qui est observé avec l'imiquimod. Le taux de disparition des lésions n'était pas significativement différent selon que les patients appliquaient le gel 10 ou 24 fois en tout et un nombre limité d'applications semble donc suffisant, ce qui permet d'améliorer la tolérance et donc de simplifier le traitement et son observance. Par ailleurs, l'utilisation « à la carte » jusqu'à l'apparition de signes inflammatoires locaux donne également des résultats équivalents à un protocole prédéfini, ce qui permet un traitement personnalisé et là encore meilleure observance. Il est donc très probable qu'une phase III soit bientôt mise en place, au mieux avec un comparateur adéquat puisqu'il serait souhaitable de comparer les performances de ce produit avec celles notamment de l'imiquimod.

Référence :

Stockfleth E, Hofbauer GFL, Reinhold U, *et al.* Topical resiquimod dosing regimens in patients with multiple actinic keratoses: a multicentre, partly placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2019 ; 180 (2) : 297-305.

Facteurs prédictifs de ganglion sentinelle positif dans le mélanome

Avec l'avènement des traitements adjuvants dans les stades III, la procédure du ganglion sentinelle a connu un remarquable renouveau dans la prise en charge des mélanomes cutanés. En effet, les

traitements adjuvants sont indiqués également dans les stades IIIa qu'il faut donc détecter par la pratique systématique du ganglion sentinelle (GS) et le groupe de cancérologie cutanée français recommande la pratique de cette procédure en cas de lésion ulcérée ou de Breslow d'au moins 1 mm. Pour autant, il n'est pas interdit de rechercher des facteurs prédictifs de la présence de micrométastases sur un ganglion sentinelle, ce qui est l'objet de deux publications récentes du journal de l'académie américaine de dermatologie. La première publication [1] s'intéresse plus particulièrement aux mélanomes minces de au plus 1 mm d'épaisseur, qui échappent donc quand ils ne sont pas ulcérés au champ des recommandations du GCC. Dans cette population, l'analyse multivariée montre qu'un âge < 60 ans, une épaisseur de plus de 0,8 mm, la présence de mitoses dans le compartiment dermique, d'une ulcération et un niveau de Clark IV ou V sont des facteurs prédictifs indépendants de micrométastases dans le GS. Même si le critère « mitoses » a disparu de la classification actuelle des mélanomes cutanés (AJCC8th), cette donnée reste donc intéressante concernant la décision d'étude du GS pour les mélanomes minces.

Un âge < 60 ans, une épaisseur de plus de 0,8 mm, la présence de mitoses dans le compartiment dermique, d'une ulcération et un niveau de Clark IV ou V sont des facteurs prédictifs indépendants de micrométastases dans le GS

Une autre analyse [2] portant cette fois sur les mélanomes d'épaisseur intermédiaire entre 1 et 4 mm montre que le risque de présence de micrométastases dans le GS est de moins de 5 % chez les patients de plus de 55 ans sans invasion lymphovasculaire sur le primitif, sans ulcération et d'épaisseur < 1,7 mm. Les auteurs proposent donc un modèle dans les formes non-ulcérées séparant les patients avec un risque de GS positif > ou < 5 % en fonction de l'âge et de l'épaisseur.

Références :

1. Conic RRZ, Ko J, Damiani G, *et al.* Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 (2) : 441-447.
2. Hanna AN, Sinnamon AJ, Roses RE, *et al.* Relationship between age and likelihood of lymph node metastases in patients with intermediate thickness melanoma (1.01-4.00 mm): A National Cancer Database study. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 (2) : 433-440.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

