



L'intelligence artificielle (IA) et le deep learning en dermatologie, Mélasma, Prise en charge thérapeutique du carcinome de Merkel, Thérapie cellulaire anti-cancéreuse, Photoprotection



3 Mars 2019

Dr Nicole Jouan
Dermatologue, Brest, France

Prédire le futur : l'intelligence artificielle (IA) et le deep learning en dermatologie

Dr Allan C. Halpern, Dermatologue, États-Unis

Dr Roger Ho, Dermatologue, États-Unis

Dr Adewole Shomari Adamson, Dermatologue, États-Unis

Dr Jeffrey A. V. Benabio, Dermatologue, États-Unis

Entre la programmation classique et l'intelligence artificielle, se situe une révolution : l'irruption en 2012 du deep learning ou apprentissage profond, rendu possible par l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'invention des « convolutional neural networks » et l'explosion des données disponibles ou « big data ». C'est cette technologie révolutionnaire qui a permis en 2016, à AlphaGo, l'IA développée par Google, de battre Lee Sedol, le 3e meilleur joueur mondial de Go et en 2017 à Alphazero de battre le programme d'échecs Stockfish 8, après s'être

auto-enseigné pendant seulement 4 heures. Ainsi, dorénavant les ordinateurs, non seulement, répètent et exécutent, mais ils apprennent : c'est le machine learning ou apprentissage automatique. Programmer un ordinateur afin qu'il soit capable d'apprendre de façon autonome à partir de bases de données.

L'une des plus importantes applications de cette AI est la reconnaissance d'images. ImageNet est une base de données qui contient plus de 15 millions d'images regroupées en 22 000 catégories. Elle permet d'entraîner les algorithmes à la reconnaissance de toutes sortes d'objets, animaux, visages, etc. La reconnaissance faciale est déjà utilisée par Amazon pour éviter les passages en caisse, et la Chine pour « pister » ses citoyens. En dermatologie, c'est au diagnostic des tumeurs que l'on pense en premier.

Le Dr Allan Halpern de NYC a présenté l'International Skin Imaging Collaboration (ISIC) en argumentant son existence : les algorithmes d'analyse d'image sont actuellement entraînés sur les bases de données ImageNet, c'est-à-dire sur des photos prises dans des conditions variables. Pour améliorer la pertinence des algorithmes dans le diagnostic des tumeurs (ou autre dermatose) il faut donc étoffer les bases de données de photos standardisées (type d'appareil photo, éclairage, zoom, etc.). Il milite avec vigueur pour que la communauté dermatologique s'empare de ce sujet, sachant que dans nos ordinateurs dorment des millions de photos inexploitées avec le diagnostic qui va avec... L'ISIC organise tous les ans l'ISIC challenge, une compétition à destination des informaticiens du monde entier. Elle vise à améliorer les algorithmes de diagnostic du mélanome. Les archives de l'ISIC contiennent la plus grande collection publique d'images dermoscopiques de lésions cutanées dont le diagnostic est validé (plus de 13 000). Les informaticiens compétiteurs entraînent leurs algorithmes sur cette banque d'image. Les algorithmes sont comparés aux réponses des experts dermatologues dermoscopistes. Souvenez-vous de la première publication de ce genre par une équipe de Stanford, dans Nature en 2017, faisant grand bruit dans la presse américaine : « l'intelligence artificielle de Stanford est presque aussi efficace que votre dermatologue » (Fortune, janvier 2017).

Ces développements, développés par le Dr Ho, soulèvent plusieurs questions, au premier rang : entre quelles mains faudra-t-il mettre ces systèmes de diagnostic ?

- Celles des médecins ? Sûrement, comme aide aux diagnostics difficiles.
- Celles d'assistants médicaux pour faire du « triage » ?
- Entre les mains des patients eux-mêmes ?

Le risque est de voir se multiplier les « sur-diagnostics » pour des lésions à faible risque et d'embouteiller les systèmes de santé déjà fragilisés.

Nous n'en sommes pas encore aux cabines faisant de l'acquisition d'images corps entier, ciblant automatiquement les lésions à risque, pour n'adresser au dermatologue que celles qui méritent d'être enlevées.

Le Dr Adamson a mis l'accent sur l'absence de diversité ethnique dans les bases de données photos destinées à la reconnaissance d'images.

Rappelez-vous qu'en 2015 le système de reconnaissance des objets et des visages du service Google Photos a identifié par erreur une jeune femme noire comme un gorille. Si rien n'est fait, il se dessine que l'IA va creuser les inégalités sociales et laisser de côté toute une partie de l'humanité. Solution : augmenter la diversité raciale dans les bases de données, ou créer des algorithmes spécifiques aux peaux foncées.

Après avoir évoqué le problème de la responsabilité (peut-on poursuivre un algorithme ?), le développement d'algorithmes pour le diagnostic de la rétinopathie diabétique, des polypes coliques, des métastases ganglionnaires du cancer du sein, etc. Le Dr Benabio a conclu cette session passionnante par un vibrant hommage à la médecine et aux médecins. Il a rappelé que de même que Spotify ne remplacera jamais une soirée à la Scala, l'AI ne remplacera pas le contact spécial du médecin et de la personne souffrante. Nous allons utiliser l'AI dans notre métier, mais nous restons des personnes humaines responsables et libres de nos choix.

Dr Rémi Maghia **Dermatologue, Brest, France**

Quoi de neuf dans le mélasma ?

Dr Seemal R. Desai, Dermatologue, États-Unis

Les options thérapeutiques habituelles sont : rétinoïdes topiques et thérapie de combinaison, acide azélaïque, hydroquinone, peelings chimiques, cosméceutiques, lasers, dermabrasion.

La thérapie de triple combo

Une étude asiatique multicentrique randomisée contre placebo (Chan, BJD 2008) a comparé 260 patients, 129 traités par triple combo et 131 traités par hydroquinone seule : supériorité du triple combo à la monothérapie en termes d'efficacité, mais plus d'effets secondaires.

L'acide tranexamique (TXA)

C'est un agent fibrinolytique qui inhibe l'activateur du plasminogène. Moins d'acide arachidonique entraîne moins de prostaglandine, entraînant moins d'activité tyrosinase, ce qui au final réduit le pigment. Contre-indications : antécédents thrombotiques, traitements anticoagulants, grossesse, lactation, tabagisme, maladies rénales cardiaques et pulmonaires.

La dose la plus efficace pour le mélasma semble être de 250 à 500 mg par jour.

Il existe des formes topiques, orales et intradermiques.

L'acide tranexamique (TXA) a été récemment introduit en tant que thérapie topique en vue de réduire la pigmentation du mélasma, les hyperpigmentations post-inflammatoires et l'hyperpigmentation.

Le mécanisme d'action du TXA est le suivant : il contrôle la pigmentation en inhibant le relargage de médiateurs inflammatoires, spécifiquement les prostaglandines et l'acide arachidonique, qui sont impliqués dans la mélanogénèse. In vitro, le TXA inhibe la production de mélanine PGE-2 induite par les mélanocytes épidermiques, humains. Dans les essais, le TXA a montré une amélioration clinique significative sur les marqueurs de la décoloration. L'auteur a cité son article à paraître en mai 2019 dans le JDD et l'article Taraz et al. dans Dermatologic Therapy 2013.

L'acide azélaïque (AA)

Inhibe la tyrosinase et les enzymes de respiration mitochondriale. L'AA 20 % a été utilisé 2 fois par jour chez 132 patients avec un mélasma facial : 73 % ont eu une amélioration après 6 mois de traitement. Effets secondaires minimes : érythème, prurit, sensation de brûlure modérée.

La cystéamine

La cystéamine est physiologiquement synthétisée par toutes les cellules de mammifères et c'est un **antioxydant naturel**. Elle inhibe la tyrosinase et la peroxydase, elle éteint la dopaquinone, accroît le glutathion intra-cellulaire, réduit la mélanine noire du stratum corneum en une forme plus claire par un effet antioxydant. L'auteur a rapporté le premier essai randomisé contre placebo en 2015, et l'essai Fahrsi 2017 JTD, confirmant l'efficacité significative sur la diminution de la mélanine au sein des lésions de mélasma.

Les peelings

- Acide glycolique 30 à 50 % : 5 à 6 peelings toutes les 2 ou 3 semaines.
- Acide salicylique 15 à 30 % : 5 à 6 peelings toutes les 2 ou 3 semaines.
- Acide trichloroacétique (TCA) 10 à 15 % : on peut commencer avec un peeling avec acide glycolique, puis continuer avec un TCA, bien qu'on utilise 10 à 15 % d'emblée pour les phototypes IV à VI.
- Acide mandélique : c'est une molécule de grande taille, qui pénètre très lentement et uniformément dans l'épiderme, excellente pour les peaux sensibles.

Dr Lise Boussebart

Dermatologue, Rennes, France

Chers tous,

Voici la troisième journée du congrès de l'AAD qui se termine et il semble que mon mari, resté à la maison seul avec nos 3 enfants, ait survécu jusque-là. C'est donc l'esprit tranquille que j'entame le résumé du jour.

À la 3e journée de l'AAD, et qu'importe qu'il soit dimanche, le congrès battait son plein dès 7h30.

Comme souvent lors des sessions plénières des congrès américains, les orateurs choisis étaient brillants, parfois émouvants, et recevaient un prix pour leurs accomplissements scientifiques.

Le premier orateur était le Dr Lushniak. Il a présenté les temps forts de sa carrière, le tout dans **une réflexion sur notre beau métier de médecin**, un métier fantastique, aux multiples facettes. Nous soignons, nous cherchons, nous éduquons, nous servons la communauté et nous ne devons pas perdre de vue que nous avons le pouvoir de rendre le monde meilleur.

Le Dr Olbricht, présidente sortante de l'AAD, et 40 ans de dermatologie derrière elle, semblait préoccupée par les nombreux bouleversements de notre spécialité à l'ère du numérique, d'internet et de l'intelligence artificielle. Elle a cité Paul Valéry : « le problème avec notre temps, c'est que l'avenir n'est plus ce qu'il était ». Elle n'avait pas imaginé la révolution à laquelle elle assiste aujourd'hui. La transformation du système se précipite, avec les téléconsultations, les objets connectés et le patient qui refuse de patienter. Elle encourage tous les dermatologues à prendre le train en marche, intégrer activement les nouvelles technologies, et « embrasser » le futur tel qu'il se dessine, sans quoi notre spécialité et les applications de diagnostic par intelligence artificielle évolueront comme les taxis et Uber.

Le Dr Nghiem, de Mass General Hospital, a présenté **les avancées dans la prise en charge thérapeutique du carcinome de Merkel**, aussi bien au stade de tumeur primitive qu'au stade métastatique. Ces nouveautés vont dans le

bon sens pour les patients, avec des traitements moins lourds et plus efficaces qu'auparavant. Le carcinome de Merkel reste rare, mais son incidence ne cesse d'augmenter du fait du vieillissement de la population, et de l'immuno-senescence qu'il induit. Il est dû soit au polyomavirus de Merkel (80 % des cas aux US, moins en Australie), soit aux mutations UV-induites (20 % des cas aux US, plus en Australie). Dans tous les cas, le virus oncogène comme les UV génèrent des antigènes du « non-soi » reconnaissables par un système immunitaire efficace. Mais dans les carcinomes de Merkel, l'infiltrat lymphocytaire T intratumoral présente souvent des marqueurs d'épuisement (« exhaustion ») tels que PD-1. Du fait de sa rareté, le dermatologue de ville en voit relativement peu, alors que sa mortalité est 5 fois plus importante que celle du mélanome. Le Dr Nghiem a probablement la plus grande cohorte de patients atteints de carcinome de Merkel au monde, avec un recul unique sur celle-ci. Il recommande de discuter chaque cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'expérience de son centre a permis d'abandonner la recommandation de marges larges (2 cm) lors de l'exérèse d'un carcinome de Merkel de mauvais pronostic (avec technique du ganglion sentinelle), pour éviter la réalisation d'un lambeau ou d'une greffe, qui retarderait d'autant plus la radiothérapie adjuvante. Pour lui, une marge à 1 cm suffit, la fermeture directe doit être privilégiée, en vue d'une radiothérapie adjuvante rapide. En cas de séropositivité pour le polyomavirus, l'évolution du taux d'anticorps dans le temps a une grande valeur pronostique. En effet, si le taux diminue à 3 mois post-chirurgie, 98 % des patients ne récidiveront pas, ce qui fait que le Dr Nghiem ne prescrit pas de scanner de surveillance dans ce cas. Si le taux monte à 3 mois, 99 % des patients récidiveront, et un suivi rapproché par imagerie se justifie. Au stade métastatique, l'immunothérapie par anti PD-1/PD-L1 est désormais le traitement de première intention aux US (recommandations NCCN 2018), avec une efficacité beaucoup plus durable dans le temps, et une bien meilleure tolérance, que les chimiothérapies d'autrefois.

Puis c'était au tour du Dr Crystal Mackall de Stanford, d'être récompensée pour ses travaux en **thérapie cellulaire anticancéreuse, par les fameuses cellules CAR-T**. Il s'agit de lymphocytes T provenant du patient, mais modifiés génétiquement in vitro pour reconnaître un marqueur-cible présent sur les cellules cancéreuses à éliminer. Pourquoi s'embêter à transformer les lymphocytes T d'un patient alors que l'immunothérapie par anti-PD-1 (prix Nobel de médecine 2018 !) permet maintenant de soigner des cancers en injectant juste des anticorps ? Eh bien, l'immunothérapie par anti-PD-1 est certes efficace dans les cancers immunogéniques (avec forte charge mutationnelle ou virus oncogénique), elle ne peut pas grand-chose dans les cancers peu mutés, ce qui est classiquement le cas des leucémies de l'enfant. Avec la thérapie par cellules CAR-T, on fait exprimer par les lymphocytes T du patient un récepteur chimérique d'antigène défini, par exemple le CD19, pour reconnaître les cellules de leucémie. Ce traitement efficace (Lee et al., Lancet 2014) est désormais la première thérapie cellulaire approuvée par la FDA dans la leucémie aigüe lymphoblastiques B réfractaire ou récidivante de l'enfant. Quid des tumeurs solides ? En 2018, le Dr Mackall a démontré chez la souris, que les cellules CAR-T, reconnaissant cette fois l'antigène GD2, étaient efficaces dans un sous-type de gliome diffus pédiatrique (Mount et al., Nature Medicine 2018). La thérapie cellulaire, avec modification génétique des propres lymphocytes du patient, a longtemps été considérée comme irréaliste en termes de coût (plusieurs centaines de milliers d'euros le traitement) et de faisabilité/reproductibilité technique locale. Cependant, l'automatisation/miniaturisation des incubateurs à cellules commence à faire baisser les coûts de façon significative, si bien que des industriels comme GSK ont concrètement investi dans cette voie d'avenir. Pourquoi ne pas imaginer les cellules CAR-T dans les mélanomes faiblement mutés tels que les mélanomes plantaires, muqueux ou choroïdiens ?

Photoprotection

Dr Seemal R. Desai, Dermatologue, États-Unis

L'après-midi, la session consacrée à la **protection solaire** était partiellement redondante avec celle rapportée par mon co-reporter le Dr Rémi Maghia hier (02/03/19). C'est sans doute à cause de l'actualité : la FDA a officiellement proposé une nouvelle régulation concernant filtres solaires le 26/02/19, donc il y a moins d'une semaine. Pendant une période de 90 jours, chaque Américain a la possibilité de commenter cette proposition, ce qui va engendrer de nombreuses questions dans les cabinets de dermatologie. Dans cette proposition, les filtres solaires sont classés en 3 groupes, les « gentils » (oxyde de zinc, ZnO, titanium dioxyde, TiO2), les « méchants » (déjà retirés de toutes les crèmes américaines : PABA - acide para-aminobenzoïque - et tromaline salicylate), et les « on ne sait pas encore bien », dont l'oxybenzone, filtre UVB+UVA présent dans 70 % des crèmes solaires américaines, et auquel 97 % des américains sont exposés. Ce filtre est utilisé depuis 1978. Une toxicité endocrinologique a été rapportée chez le rat à fortes doses, mais pour atteindre de telles doses, il faudrait s'enduire de crème solaire 2mg/cm2 tous les jours, tout le corps pendant 34 ans... L'oxybenzone n'en reste pas moins pourvoyeur de dermatites de contact et de photoallergies.

Un essai clinique, financé par la FDA (NCT03582215), a récemment mesuré l'absorption systémique de 4 filtres solaires post application. Les résultats, actuellement soumis pour publication, montrent que des 4 filtres testés (avobenzon, oxybenzone, ecamsule et octocrylène), c'est l'oxybenzone dont les concentrations sont les plus fortement retrouvées dans le sang post application. Ce filtre passant dans le sang, et n'étant pas épuré par les traitements classiques des eaux usées, des études complémentaires seront nécessaires pour en affirmer la réelle innocuité biologique. Le Dr Steven Wang a néanmoins rappelé que les crèmes solaires sont un moyen efficace de prévention primaire des coups de soleil et des cancers cutanés, et en vie réelle, les crèmes de SPF100 protègent significativement plus que celles de SPF50 (Williams et al., JAAD 2018).