10TH WORLD CONGRESS OF MELANOMA IN CONJUNCTION WITH 17TH EADO CONGRESS

APRIL 15-17 2021 INTERACTIVE VIRTUAL MEETING

Par le Pr Lise BOUSSEMART (PU-Ph, service de Dermatologie du CHU de Nantes)

Chers Confrères,

C'est avec plaisir que je vous retrouve en ce jeudi 15 avril 2021, pour ce 17e congrès de l'EADO, cette année couplé au 10e congrès mondial du mélanome.

Cette conférence aurait dû se tenir à Rome, dans le nouveau centre de congrès La Nuvola, inauguré en 2016, mais aujourd'hui reconverti en centre de vaccination Covid-19. S'agissant du second congrès EADO 100% virtuel depuis le début de la pandémie, j'ai remarqué que les orateurs semblent moins dépités, et plus résilients par rapport à l'impossibilité de tout rassemblement présentiel. C'est malgré tout dans ces moments-là que l'on réalise à quel point les anciens congrès présentiels avaient un intérêt humain (retrouvailles entre pairs, échanges d'idées dans le cadre de discussions informelles autour d'un café etc…), bien au-delà de leur intérêt purement informatif. Heureusement, les vaccins nous permettent d'espérer un retour prochain au présentiel, qui nous permettra de savourer encore davantage ces contacts dont nous manquons tant aujourd'hui.

Première session : « patient advocates »

Je n'ai pas de traduction exacte en français, au mieux peut-être « **patient-expert** » ou « **patient engagé** ». Mais globalement j'ai compris que le « patient advocate » était une personne experte d'une maladie (souvent pour l'avoir vécue elle-même ou dans son entourage proche), qui s'investit dans l'information et le soutien global d'autres patients, le plus souvent dans le cadre d'une association.

Donc il en existe clairement en France, par exemple dans le cadre de l'association « Vaincre le Mélanome ». J'ai moi-même un néologisme très personnel pour ce genre de patient très actif, et très demandeur de tout comprendre, les « **actients** », conséquence du triste manque de vocabulaire médical pour désigner un patient « actif ». Car comme le disent **Samantha Guild**, présidente de l'association américaine Aim at Melanoma, et ses homologues européennes, « savoir *est* pouvoir ». Ainsi, toutes les représentantes d'associations de « patient advocates » assistent désormais aux congrès internationaux de cancérologie tels qu'EADO, ESMO, ASCO… L'une d'elle, **Chiara Puri Purni**, fondatrice de l'association italienne « Melanoma Italia Onlus », a partagé certains moments de vie émouvants, tels que la fois où elle s'est vu refuser l'entrée à une session de l'ESMO « car trop sensible à ce qui va être dit », ou encore l'époque où certains patients italiens allaient acheter, il y a une dizaine d'années, leurs thérapies ciblées aux Etats Unis, quand celles-ci tardaient à être remboursées chez eux... Toutes ont conscience que parfois, la

mise en route d'un traitement est vraiment à la semaine près, ce que je ressens aussi dans ma pratique d'oncodermatologue, bien qu'aucune étude scientifique n'ait prouvé qu'un retard de mise en route de traitement puisse parfois être aussi préjudiciable que de donner un traitement inefficace. D'où leur détermination à accélérer l'accessibilité des nouveaux traitements sans subir le retard trop fréquemment observé en Europe par rapport aux Etats Unis. Les « patient advocates » ont pour ambition de s'impliquer dans toutes les étapes d'innovation thérapeutique du mélanome : du développement, aux essais cliniques et à la distribution des nouveaux traitements.

Leurs armes pour avancer sont leurs sites internet, avec état des lieux actualisés des essais cliniques en cours dans les différentes villes, les échanges via facebook, twitter, des campagnes d'affichage dans les transports en commun, incluant « photos choc », notamment de coups de soleil graves, efficaces pour attirer l'attention…

Gillian Nuttal, de Manchester, a parlé de la mise en place de son application d'autonomisation des patients vis-à-vis de leurs effets secondaires (« My melanoma app », lancée en 2016). Cette application compte 648 inscrits, dont 60% de patients atteints de mélanome stade III-IV. De façon intéressante, les patients ont rapporté des effets secondaires a priori non « prévus » par les médecins, tels que « myalgies », « œdème », « insomnies », « anxiété », « tristesse », « sentiment de découragement »,… Difficile de faire la part entre réel effet secondaire au traitement ou à la maladie je vous l'accorde, mais ce qui est certain c'est que ces inconforts de vie existent et doivent être pris au sérieux également.

Ensemble, les associations des divers pays se sont regroupées en « MI-PAC », Melanoma International Patient Advocates Coalition, dont le rôle est de mutualiser les forces pour l'aide psychologique ou socio-économique aux malades, la médiation entre patient et équipe soignante, l'information sur les droits du patient, les démarches législatives impactant les traitements et la recherche, la sensibilisation du grand public, avec notamment des actions de prévention solaire en école primaire, qui ont l'avantage de toucher, via les enfants, leurs parents et leur fratrie….

Et, bénéfice inattendu de la pandémie, les réunions digitales facilitent et démultiplient les échanges entre différentes associations membres.

Seconde session : avancées dans le domaine de la biopsie liquide Dosage d'ADN circulant BRAF muté

Il s'agit d'une révolution facilitant grandement l'analyse de l'ADN d'une tumeur. Alors que l'on croyait depuis longtemps que l'ADN tumoral circulant était uniquement libéré par les cellules apoptotiques ou nécrotiques, il semble qu'il soit aussi sécrété activement par la tumeur métaboliquement active, en réplication. D'où sa diminution rapide en cas de réponse au traitement.

Helen Rizos (Sydney) a expliqué le mode de fonctionnement de la **PCR digitale**, rapide et plus sensible que la technique de séquençage haut débit (dite « **NGS** »). Pour les patients avec faible charge tumorale, un moyen d'augmenter encore la sensibilité, pour éviter les faux négatifs, est d'augmenter le nombre de mutations recherchées en parallèle par PCR digitale : en plus de *BRAF*,

TERT ou *CDKN2A*… tout en gardant en tête que certaines mutations de ces gènes peuvent être germinales bien entendu. La spécificité de la mutation BRAFV600E, elle, est de 100%.

Les méthodes de l'avenir seront les **méthodes INVAR** avec une sensibilité atteignant 0,001% (Integration of Variants Reads pipeline, Wan et al., Sci Transl Medicine 2020) et IDES-enhanced CAPP-Seq, avec une sensibilité encore meilleure à 0,0025% (Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing, Newman et al., Nat Biotechnology 2016). Si c'est moins la sensibilité que la rapidité de résultat que l'on recherche, le **Teofila Caplanusi Seremet**, de Lausanne, a participé à la validation de la plateforme Idylla, déjà bien répandue pour les tests somatiques, qui rendent le résultat BRAF en circulant sur seulement 1ml de plasma en 2 heures.

Renata Varaljai (Essen) a montré les résultats de son article paru dans JCO PO en 2019. Sur sa cohorte allemande, le dosage d'ADN tumoral circulant (combinant *BRAF, NRAS* et *TERT*) a montré sa supériorité par rapport au simple dosage des LDH et de la PS100. Ses variations devançaient les réponses radiologiques de 1,5 mois et les progressions radiologiques de 3 mois en moyenne. Cependant l'ADN tumoral circulant est souvent négatif dans le sang en cas de métastases limitées au système nerveux central (intérêt du dosage dans le LCR) ou strictement cutanés (intérêt du dosage directement sur liquide de rinçage de tumeur ulcérée).

L'ADN tumoral circulant a aussi un intérêt pronostic, aussi bien avant qu'après curage ganglionnaire.

Quant aux 20% de patients n'ayant aucune mutation de *BRAF, NRAS* ou *TERT*, elle propose de simplement doser l'ADN libre circulant (« cf DNA ») comme démontré dans son article publié dans le JEADV en 2020.

Sessions plénières

Thomas Gajewski, de Chicago, a parlé des **mécanismes de résistance à l'immunothérapie** dans le mélanome, en expliquant les différences entre un **microenvironnement** inflammatoire-lymphocytes T (« T-cell inflammed ») et un microenvironnement en échappement immunitaire (« non-T-cell inflammed »). Un microenvironnement propice à la réponse immunitaire T est caractérisé par un fort marquage CD8+, la présence de cytokines de type CXCL9 et CXCL10, une signature interféron de type 1, et surtout la présence de cellules dendritiques Batf3. Ces cellules dendritiques sont impliquées à la fois dans la phase initiatrice et effectrice de la réponse anti-tumorale. Elles activent les cellules T d'où leur effet synergique avec le « lever de frein » des traitements anti PD-1.

La **cellule tumorale** elle-même peut jouer sur ce microenvironnement, par l'activation de **bétacaténine ou la double perte de PTEN**. Ainsi quand la tumeur active sa voie bétacaténine, les cellules dendritiques Batf3 ne sont pas recrutées dans la tumeur : cela entraîne dans les modèles animaux, une résistance à toute immunothérapie, vaccination, ou même thérapie cellulaire basée sur les TILs (tumor infiltrating lymphocytes). Chez l'humain, il a décrit un cas de résistance secondaire à l'immunothérapie avec activation acquise de la voie bétacaténine.

Par uns méthode de screening de CRISPR (extinction élective de gènes), il a également identifié **DECR2 comme gène de résistance à l'immunothérapie** : en cas d'extinction de ce gène, la tumeur devient résistante.

Ce gène code pour une protéine impliquée dans la peroxydation des lipides membranaires, nécessaire au phénomène de **ferroptose, une forme de mort cellulaire récemment décrite**, elle-même induite en réponse aux lymphocytes CD8+. (Weimin Wang et al., Nature 2019).

Enfin, le **terrain génétique constitutionnel** du patient peut aussi jouer sur la réponse immunitaire, avec la découverte récente de l'impact de variants du gène PKCdelta (Cron et al., article en préparation).

Jedd Wolchok, de New York, s'est amusé de la pratique planétaire des réunions « zoom » comme un mécanisme de résistance humaine au SARS CoV2. Plus sérieusement, il a refait l'histoire de l'immunothérapie, des anti CTLA-4 aux anti PD-1, jusqu'à aujourd'hui, avec la triple combinaison atezolizumab + anti BRAF + anti MEK, disponible aux Etats-Unis depuis 2020. Pour demain, il croit au potentiel des agonistes d'Ox-40 comme moyen de surpasser l'hétérogénéité d'expression antigénique (travail de **Daniel Hirschhorn** en particulier, dans modèle murin).

Enfin, Jennifer Wargo, de Houston, a parlé des facteurs extrinsèques au génome, comme l'**exposome** externe et interne, qui influencent la santé en général, et la réponse à l'immunothérapie en particulier. De même qu'elle a remarqué, de façon accidentelle il y a quelques années, qu'une infection de ses cellules *in vitro* par mycoplasme pouvait leur conférer une résistance à la chimiothérapie, transmissible à toute autre lignée cellulaire, il semblerait que des microbes soient aussi fréquemment détectés dans les mélanomes (mais j'aurais aimé savoir s'il s'agissait de prélèvements cutanés, auquel cas ce n'est pas surprenant, ou de prélèvements internes).

Il est bien démontré maintenant qu'un **microbiome diversifié** est de meilleur pronostic, avec de meilleures réponses tumorales observées chez les patients atteints de mélanomes. Pour diversifier ce microbiome, des essais cliniques de **transplantation fécale** de donneurs en réponse complète vers des patients en progression ont montré des réponses spectaculaires sur de faibles effectifs (Baruch et al., Science 2020 ; Davar et al., Science 2021: 15 progresseurs sous anti PD-1, 7 donneurs : 6 patients ayant tiré un bénéfice clinique). Même les colites auto-immunes secondaires à l'immunothérapie semblent pouvoir être traitées par transplantation fécale ! (Wang et al, Nature Medicine 2018). Attention néanmoins au risque déjà observé, de transmettre des bactéries multi-résistantes par l'intermédiaire de ces transplantations fécales.

Alors que le rôle néfaste des antibiotiques reste controversé, le Dr Wargo a insisté sur les bénéfices d'un **régime riche en fibre pour diversifier sa flore intestinale** et augmenter significativement ses chances de répondre aux anti PD-1. Après avoir mené des études observationnelles encourageantes, le Dr Wargo a débuté des essais interventionnels de modification d'alimentation chez des patients stables sous anti PD-1.

Et pour la blague qui n'en est pas vraiment une, il semblerait que bientôt arriveront sur le marché des toilettes connectées qui analyseront nos selles sur le plan bactériologique, avec réception des caractéristiques de notre flore sur notre smartphone en temps réel ! Il n'est jamais trop tard pour se mettre aux fibres…

En fin de matinée, s'est tenue une session sur la **traversée de la pandémie dans le domaine du mélanome.** Là encore, la parole a été donnée à une « patient advocate », **Violeta Astratinei** (Roumanie). Je trouve que l'ouverture d'esprit des congrès est en train

d'évoluer dans le bon sens, avec cette parole donnée de plus en plus aux patients. Cette patiente était questionnée sur son ressenti, au nom de son association, de la maladie à l'heure de la pandémie. Elle a déploré le moindre accès aux essais cliniques, les chirurgies retardées, les retards d'examens de suivi…

Certains patients auraient eu tendance à cacher leurs symptomes viraux (fièvre, toux…) de peur de ne pas pouvoir recevoir leur traitement anti-cancéreux.

L'Europe de l'Est, ou centrale, était plus démunie en matière de possibilités (légales et/ou techniques) de téléconsultations.

Côté hôpital : **Paolo Ascierto** à Milan a été très touché : sa priorité a été de protéger à la fois les patients et les soignants. Il a appris au fil des mois, avec l'ensemble de notre communauté, que les patients traités par immunothérapie ou thérapie ciblée n'étaient pas exposés à un risque particulier supplémentaire vis-à-vis du coronavirus. Il a participé à un consensus multidisciplinaire d'experts de l'ESMO pour établir des recommandations européennes accessibles à tous, sur la prise en charge des cancers en temps de pandémie (Curigliano et al., Annals of Oncology 2020).

Soutenu par la Société pour l'immunothérapie des Cancers, il est convaincu que cibler l'IL6 serait une piste très intéressante dans le traitement des formes graves de covid-19.

Hussein Tawbi a lui aussi décrit comment il a vécu la pandémie aux US, un peu en décalé par rapport à l'Europe : aux aussi ont privilégié la télémédecine ou les appels téléphoniques selon la législation de chaque état. A cause des chirurgies retardées, notamment les curages ganglionnaires, ils ont parfois traité de façon néo adjuvante. Quand la chirurgie avait lieu, si le risque de récidive était <50%, ils ont annulé des traitements adjuvants. La pandémie a eu aussi comme conséquence d'accélérer l'autorisation d'espacer les injections de pembrolizumab à toutes les 6 semaines aux US. Enfin, au stade métastatique, ils ont privilégié les anti PD-1 par rapport à la double immunothérapie, sauf en cas de métastases cérébrales non mutées BRAF.

Pour ce qui est du vaccin des patients, il recommande de l'espacer de 3 jours minimum avec les injections d'immunothérapie. La discussion a montré des disparités en matière d'accès aux vaccins, et même au sein du même pays, avec la même maladie. Ainsi **Caroline Robert** a dit que son Institut (Gustave Roussy) avait donné accès au vaccin à tous ses patients quel que soit leur stade de maladie, ce qui est loin d'être le cas partout en France. En ce qui concerne les vaccins des soignants, le Dr Tawbi a reconnu la chance qu'il avait dans son centre (MD Anderson Cancer Center) de pouvoir faire vacciner chaque soignant(e) en même temps que son/sa conjoint(e).

Expression de gènes et survie des patients atteints de mélanome

Enfin, un symposium a porté sur le nouveau **test pronostic MelaGenix** : un test de profilage d'expression génique, créé, validé cliniquement (sur des mélanomes de stades I à III) par l'entreprise allemande Neracare, en partenariat avec des académiques. Il s'agit d'un test statistiquement significatif pour prédire la survie spécifique au mélanome, qui sera bientôt sur le marché.

Ce test prend en compte l'expression de 8 gènes pronostiques parmi les 11 qui corrélaient à la survie dans la publication de Brunner et al., 2008 : *KRT9, DCD, PIP, SCGB1D2, SCGB2A2, COL6A6, GBP4, KLHL41.* Après quelques ajustements mathématiques, l'expression de chaque gène permet de classer les patients à haut vs faible risque de récidive, indépendamment du ganglion sentinelle. Même si le

traitement adjuvant a un intérêt démontré sur l'ensemble des mélanomes stade III (hormis les stades IIIa<0,3mm car pronostic très bon de base), il est certain que des patients reçoivent ce traitement inutilement (plus probablement des patients en stade IIIa) alors que tous en subissent les effets secondaires.

A l'inverse, on ne propose pas de traitement adjuvant aux mélanomes de stade II bien que les stades IIc aient un pronostic bien plus sombre que les stades IIIa. Melagenix a donc pour ambition de mieux personnaliser la balance bénéfice-risque de chacun vis-à-vis des traitements adjuvants.

Dirk Schadendorf a ainsi initié un essai clinique multicentrique allemand testant Melagenix sur des mélanomes de stade II, avec, pour les patients classés à haut risque Melagenix, une randomisation 2:1 pour du nivolumab en adjuvant. 130 patients sont déjà inclus.

Intelligence artificielle

Enfin, comme tout congrès 2021 qui se respecte, il fallait aborder le sujet de l'intelligence artificielle.

Globalement, l'intelligence artificielle, avec le deep et le machine learning, a débuté très fort dans les domaines de la radiologie et de l'anatomo-pathologie. Elle arrive aussi en oncodermatologie, et tous les orateurs se sont accordés sur le fait qu'on ne peut aller contre : il va falloir faire avec. Les quelques exemples d'applications nouvelles données aujourd'hui étaient :

- la différenciation possible entre polype bénin ou malin à partie d'une image de coloscopie, avec 98% d'exactitude (F. Overkamp)

- la génération automatisée d'images IRM avec gadolinium, sans injection préalable de gadolinium (A. Radbruch, neuroradiologue)

- ou enfin la distinction histologique entre mélanome ou naevus, où l'intelligence artificielle surpasse les anatomopathologistes (T. Brinker et al., JAAD 2021), ainsi que la capacité à prédire le statut BRAF ou NRAS des mélanomes à partir de leur image anatomo-pathologiques (Kim et al., preprint).

-la classification des tumeurs de mélanome en fonction de leur densité d'infiltrat en lymphocytes T CD8+ (tumeur chaude vs froide, V. Kölzer)

Et voilà ! J'espère que ces sujets vous auront plu autant qu'à moi, j'ai trouvé cette première journée riche en informations autant sociétales que biologiques.

Prenez soin de vous !

Avec le soutien de BIODERMA LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE