

## À PROPOS DE L'AUTEUR

Michael Copley, MD, PhD, FRCPC

Le Dr Michael Copley est un dermatologue médical détenant deux certificats de spécialiste lui permettant d'exercer au Canada et aux États-Unis. Il est également titulaire d'un doctorat en médecine expérimentale de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et maintient un vif intérêt pour la recherche clinique et fondamentale. En tant qu'instructeur clinique au sein du département de dermatologie et des sciences de la peau de l'UBC, il se passionne pour l'enseignement de la dermatologie au niveau du premier et du deuxième cycle. Ses intérêts cliniques comprennent le cancer de la peau, les maladies auto-immunes de la peau et la télémédecine.



## TECHNOLOGIES DE DIAGNOSTIC NON EFFRACTIVES DU MÉLANOME

L'examen clinique suivi d'une biopsie excisionnelle et d'une analyse histopathologique des lésions pigmentaires suspectes reste la référence absolue du diagnostic du mélanome. Malheureusement, l'efficacité de la « voie de détection du mélanome » non assistée est loin d'être optimale, les dermatologues ne démontrant qu'une sensibilité de 63,6 %<sup>1</sup> et les médecins de soins primaires une sensibilité de 40,2 % seulement pour l'identification correcte du mélanome<sup>2</sup> dans un contexte de dépistage communautaire. La précision de la détection non assistée des mélanomes est également faible, avec un rapport malin-bénin, correspondant au nombre de lésions suspectes devant être excisées pour détecter un seul mélanome, de 29,4 pour les non-spécialistes et de 8,7 pour les spécialistes<sup>3</sup>. Afin d'améliorer la détection des mélanomes, de nouvelles techniques non effractives sont apparues, notamment la dermoscopie, la photographie du corps entier, la microscopie confocale par réflectance et un test d'évaluation des lésions pigmentaires (test PLA – Pigmented Lesion Assay), qui ont une capacité potentielle d'améliorer le diagnostic des mélanomes. Ces techniques, utilisées seules, en combinaison, ou avec des outils informatiques, y compris l'intelligence artificielle (IA), pourraient révolutionner la voie de détection du mélanome au profit des patients et des cliniciens. Certaines de ces techniques représentent également une solution pour remplacer la biopsie chirurgicale dans les cas où les patients refusent une telle intervention, ou facilitent la décision de recourir ou non à une biopsie chirurgicale lorsque les résultats cliniques sont équivoques. Ces techniques peuvent aussi s'appliquer à l'évaluation et au suivi de patients à haut risque, notamment ceux ayant des antécédents de mélanome, des nævus atypiques multiples ou des syndromes de prédisposition au mélanome. Ils peuvent également faciliter le tri des patients orientés par des non-spécialistes et contribuer à réduire les dépenses de santé en diminuant le nombre de biopsies chirurgicales inutiles. Cette étude met en évidence les principales caractéristiques des technologies, établies et nouvelles, qui visent au diagnostic non effractif, visuel et non visuel, du mélanome.

## Techniques visuelles : dermoscopie, dermoscopie numérique séquentielle et photographie du corps entier

### Dermoscopie

De tous les progrès technologiques visant à augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection des mélanomes, le plus important est sans doute la dermoscopie. Bien que la technique remonte à plus de 100 ans, ce n'est qu'après la publication en 1987 d'un article fondamental de Pehamberger et al. qu'une approche structurée de l'interprétation des résultats dermoscopiques des lésions pigmentaires, appelée « analyse des patrons », a été établie<sup>4</sup>. Cette étude a été suivie peu après par la description d'approches algorithmiques de la dermoscopie des lésions pigmentaires, notamment la règle ABCDE pour la dermoscopie<sup>5</sup>, la liste de vérification en 7 points<sup>6</sup>, la règle de Menzies<sup>7</sup>, l'algorithme CASH<sup>8</sup> et la méthode du chaos et des indices<sup>9</sup>. Une étude comparant la validité et la fiabilité des critères utilisés dans ces approches par des dermatologues, des médecins généralistes, des étudiants en médecine et des médecins-résidents, a révélé que la sensibilité pour la détection des mélanomes se situait entre 70 % et 95 %; cependant, quelle que soit la méthode, la concordance entre

observateurs s'est avérée faible<sup>10</sup>. De plus, il est probable que de nombreux dermatologues n'utilisent aucun de ces algorithmes et se reposent plutôt sur l'analyse des patrons, définie comme « l'évaluation simultanée de la valeur diagnostique de toutes les caractéristiques dermoscopiques de la lésion ». Selon une étude, cette analyse a une précision diagnostique supérieure à celle de la règle ABCDE et de la liste de vérification en 7 points<sup>11</sup>. Indépendamment de la méthode utilisée pour l'interprétation, il existe aujourd'hui un corpus de données probantes, dont quatre méta-analyses<sup>12-15</sup>, à l'appui de la détection des mélanomes par l'utilisation systématique de la dermoscopie.

### Dermoscopie numérique séquentielle

Quoique l'interprétation de l'aspect clinique complétée par la dermoscopie puisse fournir des informations statiques importantes sur le risque qu'une lésion pigmentaire soit mélanomique, les dermatologues se reposent sur les antécédents subjectifs des patients pour connaître les caractéristiques dynamiques évoquant un mélanome, notamment les modifications des lésions ou les symptômes. La dermoscopie numérique séquentielle (SDDI, pour Sequential

Digital Dermoscopic Imaging) est une variante de la dermoscopie classique qui permet l'évaluation objective de l'évolution des lésions. Elle consiste à acquérir des images dermoscopiques numériques de référence puis des images de suivi, et à comparer ces images afin de détecter tout changement de taille, de couleur ou de structure/patron<sup>16</sup> (**tableau 1**). Chez les patients présentant un risque élevé de mélanome, y compris ceux présentant un syndrome des mélanomes atypiques multiples familiaux (ou syndrome familial du nævus atypique), il a été démontré que la détection des mélanomes est 2 fois supérieure lors de l'utilisation de la SDDI par rapport à l'utilisation de seule la liste de vérification en 7 points<sup>17</sup>. De plus, les mélanomes détectés par SDDI ont une épaisseur significativement plus mince au moment du diagnostic<sup>17</sup>. Cependant, dans les groupes de patients à faible risque, l'ajout de la SDDI semble avoir une valeur supplémentaire limitée<sup>18,19</sup> et peut en fait mener à de faux positifs<sup>20</sup>. L'une des raisons, en particulier chez les jeunes patients, serait que la croissance des nævus bénins représente une caractéristique biologique normale, et toute modification notée lors de l'utilisation de cette technique doit donc être interprétée avec prudence pour établir une distinction entre une modification

**Tableau 1.** Caractéristiques différenciant le nævus du mélanome dans les images de suivi (adapté de Tschandl et al.)<sup>21</sup>

Modification observée par intervalle de temps	Nævus	Mélanome
Taille	Aucune croissance Croissance symétrique	Croissance asymétrique
Couleur	Aucune modification Brun clair/foncé, coloration homogène Érythème clair/foncé, coloration homogène	Nouvelles couleurs, en particulier coloration focale Dépigmentation
Structure	Aucune modification Modifications subtiles incluant une accentuation des structures existantes	Modifications architecturales Apparition de nouvelles structures, y compris les critères classiques et la régression du mélanome

prévue des nævus bénins et une caractéristique pathologique définissant le mélanome. Les éléments qui doivent inciter à l'excision sont (1) des modifications architecturales, (2) une augmentation de taille asymétrique, (3) l'apparition de nouvelles couleurs, d'une dépigmentation et de changements de couleur focaux et (4) la présence de caractéristiques du mélanome telles que des points de pigmentation noirs ou des signes de régression (**tableau 1**)<sup>21</sup>. Cette technique est limitée par la possibilité d'une sensibilité de détection réduite si un patient ne se présente pas à sa visite de suivi, le besoin d'un stockage numérique et d'une organisation des photographies, et le temps supplémentaire nécessaire à la comparaison des images. Malgré ces limitations, la SDDI semble être une stratégie efficace pour améliorer la sensibilité de détection des mélanomes par rapport à la dermoscopie, ce qui revêt une valeur particulière dans les populations de patients à haut risque.

#### *Photographie du corps entier*

Une autre technique visant à améliorer la détection du mélanome chez les patients présentant de nombreux nævus est la photographie du corps entier (PCE). Par rapport à la SDDI, les avantages offerts par cette technique sont sa capacité à détecter les mélanomes se développant de novo ou les mélanomes apparaissant au sein de nævus d'aspect bénin qui ne seraient sinon pas pris en compte pour une surveillance<sup>22</sup>. Dans une étude menée en 2010 auprès de dermatologues universitaires américains, 71 % des médecins interrogés ont déclaré qu'ils utilisaient régulièrement la PCE<sup>23</sup>; toutefois, il est probable que ce taux soit beaucoup plus faible dans le contexte communautaire.

Dans une étude de cohorte de 5 ans menée récemment auprès de patients atteints de mélanome, 48,1 % de seconds mélanomes primaires ont été détectés à l'aide d'une PCE avec un rapport malin-bénin de 1:1,3<sup>24</sup>. Dans quelques études, l'utilisation de la photographie a également été associée à une réduction des biopsies et à un rapport malin-bénin plus faible<sup>25,26</sup>, mais d'autres études n'ont montré aucune différence dans les nombres de biopsies<sup>27</sup>. Ces écarts peuvent partiellement s'expliquer par l'évolution rapide de la technologie disponible pour acquérir et interpréter les images PCE, dont les progrès les plus importants sont la PCE automatisée et tridimensionnelle<sup>27</sup>. Les limitations de cette technique sont notamment le coût élevé des équipements, le besoin d'un espace et d'un personnel dédiés, ainsi que le temps nécessaire à l'acquisition et à l'analyse des images. La PCE offre l'avantage supplémentaire de diminuer les inquiétudes entourant le cancer<sup>28</sup>.

#### **Techniques non visuelles : microscopie confocale par réflectance et test PLA**

##### *Microscopie confocale par réflectance*

La microscopie confocale par réflectance (MCR) est une technique d'imagerie qui permet d'obtenir des images de la couche superficielle du derme papillaire (jusqu'à une profondeur de 200 µm) avec un laser en proche infrarouge (830 nm)<sup>29</sup>. Une méta-analyse récente a montré que la MCR avait une sensibilité et une spécificité combinées de 92,7 % et 78,3 %, respectivement, pour la détection du mélanome<sup>29</sup>. De plus, dans une étude prospective évaluant la MCR associée à la dermoscopie, l'ajout de la MCR a diminué le rapport malin-bénin de 14,6 à 6,8<sup>30</sup>. Comparée à la dermoscopie,

l'efficacité de la MCR est supérieure pour détecter le mélanome in situ et établir le diagnostic des lésions amélanotiques et des lésions de la muqueuse; cependant, elle ne peut pas être utilisée sur la peau acrale<sup>29</sup>. Son utilisation généralisée est également limitée par le coût d'achat et de maintenance élevé, ainsi que par le besoin d'une formation poussée pour acquérir la maîtrise de la technique.

##### *Test PLA*

Le test d'évaluation des lésions pigmentaires (test PLA) est un test exclusif développé par DermTech, Inc. (La Jolla, Californie) qui est conçu pour faciliter la décision de recourir ou non à une biopsie chirurgicale des lésions pigmentaires. Il consiste à prélever des cellules de la couche cornée recouvrant la lésion pigmentaire concernée par une technique non effractive dite de « tape stripping » (abrasion de la couche cornée au moyen de bandelettes adhésives), puis à mesurer les niveaux de transcription de deux gènes qui sont surtout exprimés par les mélanomes par comparaison avec des lésions pigmentaires bénignes (LINC00518 et PRAME). Alors que les études de registre et de validation menées sur le PLA ont montré une sensibilité de 91 % à 95 % et une spécificité de 53 % à 91 % pour la détection du mélanome, avec une valeur prédictive négative (VPN) estimée à 99 %<sup>31,32</sup>, plusieurs analyses de suivi ont infirmé les taux de prévalence utilisés pour calculer cette VPN et indiquent des mesures de performance moins impressionnantes en situation réelle<sup>10,33</sup>. D'autres études sont nécessaires pour établir le rôle du PLA dans la voie de détection du mélanome; néanmoins, le test représente une preuve de concept prometteuse pour le diagnostic moléculaire in vivo du mélanome.

Tableau 2. Comparaisons des technologies de diagnostic non effractives du mélanome (adapté de Fried et al)<sup>34,35</sup>

Technologie	Description	Avantages	Coût	Désavantages et limitations
<b>Dermoscopie</b>	Examen direct des lésions pigmentaires sous grossissement polarisé/non polarisé	Totalement validée Efficace et pratique pour le patient et le clinicien	\$	Besoin d'une formation/ expérience poussée pour acquérir la maîtrise de la technique Chronophage en cas de nombreuses lésions
<b>SDDI</b>	Nouvelle imagerie dermoscopique à intervalles des lésions individuelles	Données suffisantes pour augmenter la détection du mélanome dans les populations à haut risque Ne requiert qu'un équipement supplémentaire minimal	\$\$	Limitée par l'assiduité du patient Temps prolongé pour l'acquisition/la comparaison des images Besoin d'un stockage numérique
<b>PCE</b>	Imagerie clinique de toute la surface de la peau Appareils PCE automatisés disponibles auprès de Canfield Scientific (Parsippany, New Jersey), DermSpectra (Tucson, Arizona), Fotofinder (Columbia, Maryland) et Melanoscan (Stamford, Connecticut)	Permet l'identification de lésions nouvelles et changeantes L'acquisition d'images ne doit pas nécessairement être effectuée par un dermatologue	\$\$\$	La plupart des équipements nécessitent un espace dédié Le référencement aux images PCE peut allonger la durée de la visite au cabinet médical
<b>MCR</b>	Imagerie in vivo du derme papillaire, avec résolution des images proche de l'analyse histologique	Peut être utilisée pour des lésions amélanotiques, faciales ou muqueuses Utile pour l'établissement d'une cartographie préchirurgicale	\$\$\$	La capture des images prend jusqu'à 5 minutes par lésion Ne peut pas être utilisée sur la peau acrale Une formation/expérience poussée est requise pour l'interprétation des images
<b>PLA</b>	Test de diagnostic par « tape stripping » (abrasion de la couche cornée au moyen de bandelettes adhésives), suivi de la mesure des gènes LINC00518 et PRAME	Procédure rapide (< 5 min) Utile pour les zones sensibles sur le plan esthétique ou comme solution de rechange pour les patients qui refusent une biopsie chirurgicale Délai d'exécution rapide Valeur prédictive négative élevée	\$\$	Il existe toujours une controverse quant au niveau suffisamment élevé de la sensibilité et de la spécificité Ne peut pas être utilisé sur la peau acrale ou les muqueuses

SDDI, dermoscopie numérique séquentielle; PCE, photographie du corps entier; MCR, microscopie confocale par réflectance; PLA, test des lésions pigmentaires

### Conclusion et orientations futures

Le mélanome reste un défi, même pour le dermatologue le plus expérimenté, et son diagnostic tardif ou erroné s'accompagne de graves conséquences cliniques. En tant que cliniciens, nous devons choisir judicieusement toute nouvelle technique de diagnostic, en particulier celles qui entraînent des coûts financiers importants ou un risque potentiel de préjudice, mais nous devons également être ouverts à leur utilisation si elles peuvent améliorer la précision du diagnostic, et par conséquent permettre la détection et le traitement plus précoces. Les techniques non effractives décrites dans cet article, parallèlement à d'autres

techniques nouvelles, notamment les ultrasons à haute fréquence, la tomographie par cohérence optique et la spectroscopie d'impédance électrique, peuvent potentiellement améliorer l'efficacité de la voie de détection du mélanome, au profit des dermatologues et de leurs patients (**tableau 2**). Néanmoins, les cliniciens doivent rester vigilants face au « glissement technologique » et n'adopter de telles techniques que lorsque les données probantes et le rapport risque-avantage ne laissent aucun doute.

1. Fritschi L, Dye SA, Katris P. Validity of melanoma diagnosis in a community-based screening program. *Am J Epidemiol*. 2006;164(4):385-90.
2. Aitken JF, Janda M, Elwood M, Youl PH, Ring IT, Lowe JB. Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):105-14.
3. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):54-9.
4. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):571-83.
5. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):551-9.
6. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1563-70.
7. Menzies S. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy*. McGraw Hill Professional; 2003 2003.
8. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):45-52.
9. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1068-73.
10. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma: A Web-Based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol*. 2016;152(7):798-806.
11. Carli P, Quercioli E, Sestini S, Stante M, Ricci L, Brunasso G, et al. Pattern analysis, not simplified algorithms, is the most reliable method for teaching dermoscopy for melanoma diagnosis to residents in dermatology. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):981-4.
12. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD011902.
13. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159-65.
14. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1343-50.
15. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669-76.
16. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):467-76.
17. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):257-64.
18. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):331-6.
19. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):79-86.
20. Rinner C, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(5):517-22.
21. Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(3):231-7.
22. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Marti-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):836-45.
23. Terushkin V, Oliveria SA, Marghoob AA, Halpern AC. Use of and beliefs about total body photography and dermatoscopy among US dermatology training programs: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):794-803.
24. Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, Papageorgiou C, Boukouvina I, Bobos M, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):398-406.
25. Truong A, Strazzulla L, March J, Boucher KM, Nelson KC, Kim CC, et al. Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):135-43 e5.
26. Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D. Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1087-98.
27. Risser J, Pressley Z, Veledar E, Washington C, Chen SC. The impact of total body photography on biopsy rate in patients from a pigmented lesion clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):428-34.
28. Moye MS, King SM, Rice ZP, DeLong LK, Seidler AM, Veledar E, et al. Effects of total-body digital photography on cancer worry in patients with atypical mole syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):137-43.
29. Waddell A, Star P, Guitera P. Advances in the use of reflectance confocal microscopy in melanoma. *Melanoma Manag*. 2018;5(1):MMT04.
30. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1044-51.
31. Gerami P, Yao Z, Polsky D, Jansen B, Busam K, Ho J, et al. Development and validation of a noninvasive 2-gene molecular assay for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):114-20 e2.
32. Ferris L, Moy R, Gerami P, Sligh JE, Jansen B, Yao Z, Cockerell C. Real-world experience and clinical utility of a non-invasive gene expression test for primary cutaneous melanoma and validation against high risk driver mutations in BRAF, NRAS and the TERT promoter. *International Society for Investigative Dermatology Meeting, Late Breaking Abstract*; May 16-19, 2018; Orlando, FL2018.
33. Beatson M, Weinstock MA. Further Consideration of the Pigmented Lesion Assay. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):393.
34. Fried L, Tan A, Bajaj S, Liebman TN, Polsky D, Stein JA. Technological advances for the detection of melanoma: Advances in molecular techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):996-1004.
35. Fried L, Tan A, Bajaj S, Liebman TN, Polsky D, Stein JA. Technological advances for the detection of melanoma: Advances in diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):983-92.