



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

STRATÉGIE DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE RAPPORT D'ÉVALUATION

**Service évaluation médico-économique et santé publique
Octobre 2006**

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	5
RÉSUMÉ INAHTA.....	6
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES	8
ARGUMENTAIRE ET MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL	12
I. ARGUMENTAIRE.....	12
I.1. DEMANDEUR ET SAISINE INITIALE	12
I.2. PROBLÉMATIQUE DU MÉLANOME	12
I.3. OBJECTIFS DU RAPPORT	13
II. MÉTHODE DE TRAVAIL.....	14
II.1. SOCIÉTÉS SAVANTES CONSULTÉES	14
II.2. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE	14
II.2. IDENTIFICATION ET SÉLECTION DE LA LITTÉRATURE.....	16
II.3. ÉQUIPE AYANT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DU RAPPORT.....	18
REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LE MÉLANOME	19
I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU MÉLANOME	19
I.1. FORMES ANATOMO-CLINIQUES	19
I.2. LOCALISATION EN FONCTION DU SEXE ET DE LA FORME ANATOMO-CLINIQUE	20
I.3. ÉPAISSEUR EN FONCTION DE LA FORME ANATOMO-CLINIQUE.....	21
I.4. CRITÈRES PRONOSTIQUES	21
II. ÉPIDÉMIOLOGIE DU MÉLANOME.....	21
II.1. EXPRESSION DES DONNÉES	21
II.2. PRÉVALENCE	21
II.3. INCIDENCE.....	22
II.4. MORTALITÉ	25
III. FACTEURS DE RISQUE DE MÉLANOME	27
III.1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	27
III.2. LITTÉRATURE DISPONIBLE	27
III.3. ANALYSE DES DONNÉES.....	27
IV. TRAITEMENT DU MÉLANOME.....	30
IV.1. TRAITEMENT CHIRURGICAL	31
IV.2. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT.....	32
IV.3. COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT.....	33
IV.4. SUIVI DES PATIENTS	33
V. COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DES MÉLANOMES.....	34
V.1. LITTÉRATURE DISPONIBLE	34
V.2. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	35
VI. CONCLUSION DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LE MÉLANOME	37
PERFORMANCE DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES	39
I. EXAMEN CLINIQUE	39

I.1.	OBJECTIF	39
I.2.	PRINCIPE GÉNÉRAL.....	39
I.3.	DÉMARCHE ANALYTIQUE VISUELLE	39
I.4.	DÉMARCHE COGNITIVE VISUELLE.....	40
I.5.	PERFORMANCE DE L'EXAMEN CLINIQUE.....	40
I.6.	LIMITES DE L'EXAMEN CLINIQUE.....	43
II.	DERMOSCOPIE	44
II.1.	PRINCIPE GÉNÉRAL.....	44
II.2.	CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES.....	44
II.3.	SÉMILOGIE ET ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES	44
II.4.	PERFORMANCE DE LA DERMOSCOPIE	45
II.5.	LIMITES DE LA DERMOSCOPIE	47
III.	RECOMMANDATIONS SUR LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES	47
III.1.	LITTÉRATURE DISPONIBLE	47
III.2.	RECOMMANDATIONS EN CE QUI CONCERNE L'EXAMEN CLINIQUE	48
III.3.	RECOMMANDATIONS EN CE QUI CONCERNE LA DERMOSCOPIE.....	48
IV.	EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	48
IV.1.	PRINCIPE GÉNÉRAL.....	48
IV.2.	PERFORMANCE DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	49
V.	CONCLUSION SUR LA PERFORMANCE DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES	50
	STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET ÉTAPES CLÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE.....	52
I.	ÉTAPES CLÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME	52
I.1.	STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	52
I.2.	PLACE DE L'AUTO-EXAMEN	54
II.	FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITÉ DE LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	56
II.1.	FACTEURS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION	56
II.2.	DÉLAI DIAGNOSTIQUE	56
II.3.	FAISABILITÉ EN FONCTION DE L'OFFRE DE SOINS ET DE LA POPULATION CIBLE	58
III.	MOYENS À METTRE EN ŒUVRE POUR AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE ...	59
III.1.	FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	59
III.2.	INCITATION AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE.....	60
III.3.	INFORMATION ET ÉDUCATION DU PATIENT.....	63
III.4.	LES RÉSEAUX MÉLANOMES	66
IV.	CONCLUSION SUR LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE ET LES ÉTAPES CLÉS DU	
	DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME.....	67
	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	69
	ANNEXE 1. GLOSSAIRE.....	71
	ANNEXE 2. RECOMMANDATIONS SUR LE DÉPISTAGE DU MÉLANOME.....	73
	ANNEXE 3. CLASSIFICATION DE L'AJCC.....	74
	ANNEXE 4. PHOTOTYPE CUTANÉ ET CARCINOGENÈSE DES RAYONNEMENTS UV	76
	ANNEXE 5. PUBLICATIONS SUR LES FACTEURS DE RISQUE DE MÉLANOME	78

ANNEXE 6. COÛT GLOBAL DE PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME DANS LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE	83
ANNEXE 7. PRÉSENTATION DE LA DERMOSCOPIE.....	86
ANNEXE 8. ETUDES SUR LA PERFORMANCE DE LA DERMOSCOPIE	88
ANNEXE 9. PRÉSENTATION DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	90
ANNEXE 10. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DU MÉLANOME CHEZ LE DERMATOLOGUE.	92
ANNEXE 11. ÉTUDES ÉCONOMIQUES SUR LE COÛT ET L'EFFICACITÉ DES CAMPAGNES DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME	93
ANNEXE 12. CAMPAGNES AUSTRALIENNES DE PRÉVENTION PRIMAIRE	97
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	99

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
CBC	carcinome basocellulaire
CACP	centre d'anatomie cytologie pathologique
CE	carcinome épidermoïde
CES	centre d'examesn de santé
CHU	centre hospitalo-universitaire
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ORL	oto-rhino-laryngologiste
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SOR	<i>Standards, options and recommandations</i>
SSM	<i>Superficial spreading melanoma</i>
US-PSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>

ABRÉVIATIONS DES ORGANISMES ET LIENS INTERNET

Afsse	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (www.afsse.fr)
AGIDECA	Association girondine pour le dépistage des cancers (http://www.bordeaux.ameli.fr/)
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (www.anaes.fr)
Andem	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (www.anaes.fr)
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm (http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/)
CETAF	Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé (www.cetaf.asso.fr)
CFESS	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (http://www.kenniscentrum.fgov.be/fr/)
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (www.ameli.fr)
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (www.sante.gouv.fr)
FNCLCC	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (www.fnclcc.fr)
HAS	Haute Autorité de santé (www.anaes.fr)
InVS	Institut de veille sanitaire (www.invs.sante.fr)
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information (http://www.atih.sante.fr/)
SFD	Société française de dermatologie (www.sfdermato.org)
SNDV	Syndicat national des dermato-vénérologues (www.syndicatdermatos.org)

RÉSUMÉ INAHTA

Titre : Stratégie de diagnostic précoce du mélanome

Agence : HAS, Haute Autorité de santé, 2 avenue du Stade de France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cédex, France ; tel : +33 01 55 93 70 00, fax : +33 01 55 93 74 00, (www.has-sante.fr)

Objectif : évaluer les actions à mettre en place pour améliorer le diagnostic précoce du mélanome : définition des populations à risque, formation des médecins, optimisation du recours au système de santé français du médecin traitant vers le dermatologue.

Résultats

Données épidémiologiques : le taux annuel de prévalence standardisé sur l'âge, estimé à partir d'études européennes sur le mélanome, était en 1995 de 30,8 pour 100 000 en France (un des plus bas d'Europe). Le nombre de cas incidents était estimé à 7 200 en 2000 et le nombre de décès à 1 364.

Histoire naturelle et physiopathologie : le mélanome apparaît *de novo* (70-80 % des cas) ou sur un *nævus* préexistant. Quatre formes anatomo-cliniques principales sont décrites : le mélanome à extension superficielle (SSM, forme la plus fréquente), le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral-lentigineux. Les facteurs de risque multipliant le risque relatif par 2 ou plus sont : le phototype cutané de type I, la peau claire, les cheveux roux ou blonds, un nombre de lésions mélanocytaires > 40, un nombre de *nævus* atypiques ≥ 2 , un *nævus* congénital de diamètre > 20 cm, les antécédents personnels ou familiaux de mélanome, les antécédents de brûlures solaires.

Méthodes diagnostiques : l'examen clinique diagnostique fait appel à deux méthodes analytiques visuelles (règle ABCDE, liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow) et une méthode cognitive visuelle. Les études montrent que l'expérience et la formation augmentent la performance diagnostique du praticien. *La dermoscopie* permet de différencier les lésions pigmentées mélanocytaires des lésions non mélanocytaires. En ce qui concerne les *nævus* atypiques, elle n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle. Des études sont nécessaires pour apporter la confirmation de la performance de la dermoscopie en pratique courante. *L'examen anatomo-pathologique* permet de confirmer ou non le diagnostic clinique et apporte des éléments pronostiques indispensables au clinicien (indice de Breslow).

Traitement : l'exérèse chirurgicale est le seul traitement curatif des mélanomes non métastasés. Elle se fait en 2 temps : une exérèse complète du mélanome suivie d'un examen anatomo-pathologique qui permet de déterminer l'indice de Breslow et la présence ou non d'une ulcération ; une reprise chirurgicale dont les dimensions des marges d'exérèse reposent sur la valeur de l'indice de Breslow et sont comprises entre 1 et 3 cm selon les recommandations françaises.

Pertinence du diagnostic précoce : l'analyse de la littérature montre qu'il existe des arguments forts pour inciter au diagnostic précoce du mélanome. Les campagnes d'incitation au diagnostic précoce semblent avoir un impact positif (augmentation du nombre de mélanomes dépistés et diminution de l'épaisseur des mélanomes dont on a fait l'exérèse), bien que leurs effets soient limités dans le temps. La durée de la phase horizontale intra-épidermique du mélanome SSM étant de plusieurs mois, son diagnostic précoce est envisageable. Il existe une corrélation inverse entre l'indice de Breslow et la survie après traitement.

Conclusions et perspectives

La stratégie de diagnostic précoce repose sur 4 intervenants : le patient qui consulte son médecin pour une lésion suspecte ou parce qu'il s'identifie comme sujet à risque de mélanome ; le médecin traitant qui identifie les patients à risque ou qui identifie une lésion suspecte à l'occasion d'une consultation ; le dermatologue qui confirme ou non la suspicion diagnostique de mélanome ; le pathologiste qui confirme ou non le diagnostic de mélanome.

Il convient : de valider par des études prospectives sur la population française les facteurs de risque de mélanome et d'élaborer à partir de ces données une grille d'identification des sujets à risque utilisable par l'ensemble des médecins ; de mesurer le coût de prise en charge du mélanome par stade de gravité ; de mettre en place des sessions de formation au diagnostic précoce du mélanome et à l'identification des sujets à risque de mélanome destinées aux médecins ; de sensibiliser le grand public au diagnostic précoce du mélanome.

Méthode : la recherche documentaire a porté sur différentes banques de données bibliographiques interrogées sur la période janvier 1995-décembre 2005-Medline, Embase, Pascal, *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse*, *INAHTA HTA Database*, Banque de données de santé publique (BDSP), *CONnaissances et Décision en EConomie de la Santé (CODECS)* – ainsi que sur les sites Internet de sociétés savantes, agences d'évaluation ou institutions, et les bibliographies des documents sélectionnés pour l'analyse critique de la littérature. L'analyse critique des études identifiées et sélectionnées selon leur niveau de preuve et leur qualité méthodologique a été validée par un groupe de travail (n = 15) et un groupe de lecture (n = 30).

Auteurs : D^r Roselyne Delaveyne, D^r Michel Le Maître, Anne-Isabelle Poullié, Nathalie Préaubert-Hayes.

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

État de la question

Le mélanome a pour origine la transformation maligne des mélanocytes. Ce cancer cutané engage le pronostic vital par sa capacité à métastaser. La Société française de dermatologie a saisi la HAS afin qu'elle étudie les actions à mettre en place pour améliorer et promouvoir le diagnostic précoce du mélanome : définition des populations à risque de mélanome, formation du médecin généraliste, optimisation des ressources du système de santé français dans le nouveau parcours de soins du médecin traitant vers le dermatologue.

- Le **mélanome peut apparaître de novo** (dans 70-80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. Quatre formes anatomo-cliniques principales ont été décrites : le mélanome à extension superficielle (SSM), le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral-lentigineux.
- **Les mélanomes le plus fréquemment observés sont les SSM** qui représentent 60-70 % des mélanomes identifiés, les mélanomes nodulaires représentant 4-18 %.
- La localisation cutanée des mélanomes varie entre les femmes (prédominance au niveau des membres inférieurs) et les hommes (prédominance au niveau du thorax). L'âge médian lors du diagnostic est de 57 ans.
- Le taux de prévalence annuel standardisé sur l'âge du mélanome estimé à partir des données de l'étude Europrevail était en France de 30,8 pour 100 000. Il était parmi les plus bas d'Europe.
- Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale était estimé en 2000 chez l'homme à 7,6 pour 100 000 et chez la femme à 9,5 pour 100 000. En 20 ans (1980 à 2000) il a été multiplié par 3 chez l'homme et 2,4 chez la femme. Cependant les données des registres montrent que l'incidence des mélanomes de faible épaisseur (< 1 mm) a doublé entre 1988 et 1999 et la proportion de mélanomes identifiés à un stade avec métastases a diminué.
- Le taux de létalité (ratio mortalité/incidence) lié au mélanome est bas par comparaison à celui observé pour des cancers tels que ceux du poumon, du côlon ou du sein qui sont par ailleurs beaucoup plus fréquents. Le taux de mortalité standardisé à la population mondiale était estimé en 2000 à 1,6 pour 100 000 personnes chez l'homme et 1,1 pour 100 000 personnes chez la femme. La survie moyenne à 5 ans des patients ayant été traités pour un mélanome (tous stades confondus) était estimée en 1995 à 77 %.

L'analyse de la littérature montre qu'il existe des arguments forts pour inciter au diagnostic précoce du mélanome

- Le mélanome non métastasé (stades I et II A selon la classification de l'AJCC ou *American Joint Committee on Cancer*) est curable (traitement par exérèse chirurgicale complète). Les traitements du mélanome au stade métastatique n'ont pas d'effet sur la mortalité. Seul le diagnostic des mélanomes *in situ* (stade précoce du mélanome) et des mélanomes de faible épaisseurⁱ (indice de Breslow < 1 mm) pourrait permettre de diminuer la mortalité liée à ce cancer.
- Le taux de survie à 5 ans d'un mélanome non métastasé dépend de la valeur de l'indice de Breslow au moment de l'exérèse du mélanome (*i.e.* son épaisseur), de la présence ou l'absence d'une ulcération : 45 % pour un mélanome de stade T4 avec ulcération et 95 % pour un mélanome de stade T1 sans ulcération.

ⁱ Les mélanomes épais sont plus susceptibles de métastaser.

- On ne peut connaître le stade de gravité du mélanome sur son seul aspect clinique car il n'existe pas de corrélation entre son diamètre et son stade de gravité. En effet, il n'existe aucun argument clinique permettant d'affirmer qu'au-dessous d'un certain diamètre, le mélanome est un mélanome *in situ* ou un mélanome de faible épaisseur (indice de Breslow < 1 mm).
- La durée de la phase horizontale intra-épidermique du mélanome à extension superficielle (SSM) étant longue (plusieurs mois à années) par rapport à celle du mélanome nodulaire, (qui a d'emblée une croissance verticale), son diagnostic précoce devrait permettre d'identifier des mélanomes de faible épaisseur.
- Le coût de prise en charge d'un mélanome métastasé est supérieur à celui d'un mélanome non métastasé, du fait des traitements nécessaires à la prise en charge des complications (chimiothérapie, radiothérapie, soins palliatifs). Une étude nord-américaine a montré que ce coût était 32 fois supérieur. En France, aucune étude n'a mesuré le coût de prise en charge du mélanome en fonction de son stade de gravité.

Place des méthodes d'examen dans le diagnostic précoce du mélanome

L'examen clinique diagnostique du mélanome fait appel à trois méthodes : deux méthodes analytiques visuelles qui sont la règle ABCDE et la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow, et une méthode cognitive visuelle :

- selon la règle ABCDE une lésion susceptible d'être un mélanome est asymétrique (critère A), avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, bien délimités (B), de couleur inhomogène, du brun clair au noir foncé (C), de diamètre > 6 mm (D) ; évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (E). **Les membres du groupe de travail précisent que les dermatologues français utilisent de manière consensuelle la règle abécédaire ;**
- la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow prend en compte 3 critères majeurs (changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue, croissance d'une lésion nouvelle), 4 critères mineurs (plus grand diamètre \geq 7 mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion) et donne une place prépondérante au concept d'évolution ;
- la méthode cognitive visuelle est fondée sur un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » (une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient qui ont un aspect clinique homogène).

La règle ABCDE (Se = 0,57-0,90 / Spe = 0,59-1) et la liste révisée en 7 points du groupe de Glasgow (Se = 0,95-1 / Spe = 0,28-0,75) ont une sensibilité (Se) et une spécificité (Spe) élevées sous réserve que le médecin ait une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes. Le niveau d'expérience et la formation augmentent sa performance diagnostique. La méthode cognitive visuelle semble avoir des résultats intéressants sous réserve d'une éducation à la reconnaissance visuelle. Des études de validation sont nécessaires pour vérifier sa pertinence d'utilisation chez les praticiens (médecins généralistes, médecins du travail) par comparaison aux méthodes analytiques. **L'identification d'un mélanome par l'examen clinique reste difficile pour** les mélanomes de petite taille (< 6 mm) et pour les formes nodulaires qui ne rentrent pas dans le champ de la règle ABCDE. Le diagnostic différentiel est difficile pour les mélanomes non pigmentés, les nævus atypiques, les lésions de kératose séborrhéique, les carcinomes basocellulaires « tatoués », les histiocytofibromes pigmentés ou les angiomes thrombosés.

La dermoscopie augmente la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire. Cette technique a une sensibilité et une spécificité élevées (Se = 0,83-0,95 / Spe = 0,70-0,83), mais nécessite que les médecins soient formés à la sémiologie des images dermoscopiques.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle et ne modifie pas la pratique thérapeutique. La performance intrinsèque de la dermoscopie en cabinet de ville n'a pas été évaluée et reste méconnue. Des études sont nécessaires pour vérifier si cette technique permet d'éviter les exérèses inutiles de lésions bénignes et d'augmenter celles de mélanomes peu épais.

L'examen anatomo-pathologique permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic clinique et apporte les éléments pronostiques en déterminant les 2 critères prédictifs de la durée de survie des patients : l'indice de Breslow et l'ulcération. Il détermine la conduite à tenir pour les marges de l'exérèse chirurgicale, rappelées dans les recommandations françaises (*Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'un mélanome*) publiées en 2005.

Les étapes clés du diagnostic précoce

Les acteurs : les membres du groupe de travail proposent, pour améliorer le diagnostic précoce du mélanome, que la stratégie repose sur les quatre intervenants.

- Une démarche volontaire du **patient** qui consulte pour l'apparition d'une lésion suspecte, ou qui s'identifie comme sujet à risque de mélanome. La littérature montre que l'efficacité de l'auto-examen augmente si le patient a été éduqué pour le pratiquer.
- Le **médecin généraliste** (ou le médecin du travail) qui adresse son patient au dermatologue dans les deux cas suivants : 1) il a identifié un patient à risque de mélanome ; 2) il découvre une lésion suspecte au cours de l'examen clinique.
- Le **dermatologue** qui confirme ou non la suspicion de mélanome, qui assure la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients ayant un mélanome et qui forme les patients à risque à l'auto-examen.
- L'**anatomo-pathologiste** qui confirme ou non le diagnostic de mélanome.

La population cible : le risque élevé de mélanome (risque relatif ≥ 2) dans les populations ayant un ou plusieurs des **facteurs de risque identifiés par les études épidémiologiques** justifie que l'effort de diagnostic précoce soit concentré sur cette population. Ces facteurs de risque sont : les antécédents personnels de mélanome, la couleur de cheveux (roux ou blonds), un nombre de nævus atypiques ≥ 2 , un nombre de lésions mélanocytaires ou nævus communs > 40 , les antécédents de brûlures solaires, les éphélides nombreuses, un phototype cutané de type I, la couleur de peau claire, les antécédents familiaux de mélanome.

La sensibilisation des patients : l'efficacité des campagnes d'incitation au diagnostic précoce est à améliorer au regard des résultats contrastés observés.

- Les données de la littérature internationale montrent que les campagnes d'incitation au diagnostic précoce ont un **impact positif mais limité dans le temps** (6 mois à 2 ans), avec une augmentation du nombre de mélanomes identifiés et une diminution de leur épaisseur lors de l'exérèse. **Les effets à long terme de ces actions sur la mortalité liée au mélanome n'ont pas été évalués.**
- Les études économiques internationales (2 américaines et 1 italienne) sur les campagnes d'incitation au diagnostic précoce du mélanome ont montré que le coût par année de vie gagnée était toujours acceptable dans le contexte de soins étudié par rapport à la pratique courante (absence de campagne d'incitation). **Le recours à des critères de sélection de la population cible**, tels que l'âge ou le sexe (notamment les hommes de plus de 50 ans), permettrait d'améliorer les ratios coût/efficacité et **renforcerait l'intérêt « économique » de ces campagnes.** Aucune étude française n'est disponible pour juger l'intérêt de ces campagnes dans notre contexte de soins.

Les perspectives

- Valider par des études prospectives sur la population française le profil type des sujets à risque. Élaborer une grille d'identification de ces sujets utilisable par l'ensemble des médecins. Évaluer sa mise en œuvre dans les logiciels médicaux.
- Sensibiliser les médecins généralistes à l'identification des sujets à risque et à l'identification d'une lésion mélanocytaire susceptible d'être un mélanome par le biais de fiches destinées aux praticiens (voir la fiche HAS *Guide du médecin traitant*) ou par la formation médicale continue.
- Aider les patients à s'identifier comme sujet à risque ou à identifier une lésion mélanocytaire suspecte en diffusant des documents écrits d'information à l'intention des patients.
- Mesurer le coût de prise en charge des mélanomes par stade de gravité.

ARGUMENTAIRE ET MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL

Pour faciliter la lecture, une définition de chacun des termes (lorsqu'ils apparaissent pour la première fois dans le rapport) écrits en italique dans le texte et indexés d'un (*) est précisée dans le glossaire en annexe 1.

I. ARGUMENTAIRE

I.1. Demandeur et saisine initiale

La saisine initiale adressée par la Société française de dermatologie (SFD) à la HAS (Haute Autorité de santé) était la suivante : *examens des patients en vue du dépistage des cancers cutanés*. Après discussion avec la SFD et les membres du groupe de travail il a été décidé que le mélanome et les carcinomes épithéliaux seraient traités séparément étant donné leur problématique différente (physiopathologie, pronostic, impact tant en termes de santé publique que de coût pour la société). Ce rapport ne concerne que le mélanome et sa stratégie diagnostique.

I.2. Problématique du mélanome

Le mélanome est une tumeur cutanée maligne dont la gravité est liée à sa capacité à métastaser en mettant en jeu le pronostic vital du patient. Le nombre de cas incidents et de décès était respectivement estimé en 2000 à 7 231 et 1 364 (ratio homme/femme de 1/0,9) (1). Deux stratégies pouvaient être évaluées : 1) la pertinence d'un dépistage systématique du mélanome en population générale ; 2) l'amélioration du diagnostic précoce du mélanome.

— Stratégie de dépistage

Une recherche documentaire sur les recommandations de dépistage a identifié 9 recommandations émanant d'agences de santé, de sociétés savantes ou d'instituts, publiées entre 1992 et 2006 : 4 recommandations américaines (2-5), 2 françaises (6,7), 1 australienne (8), 1 canadienne (9) et 1 écossaise (10).

- 2 recommandations préconisaient le dépistage systématique du mélanome en population générale, 5 ne le recommandaient pas, 2 ne se prononçaient pas (*tableau 25, annexe 2*) ;
- 5 recommandations préconisaient un dépistage ciblé sur les sujets à risque, 4 ne se prononçaient pas. La définition des populations variait d'une recommandation à l'autre (*tableau 26, annexe 2*).

Quatre études de dépistage systématique du mélanome, réalisées entre 1990 et 2000, ont été identifiées par la recherche documentaire :

- 2 études françaises : l'une en Loire-Atlantique (11,12) incluait 29 médecins du travail ayant examiné 60 000 sujets sur 1 an (de 1995 à 1996), la seconde (13-15), multicentrique, incluait 80 médecins généralistes exerçant dans un centre d'examens de santé et ayant examiné 15 686 sujets sur 6 mois (1998) ;
- 1 étude américaine (16) incluant 53 dermatologues ayant examiné 2 560 sujets sur 1 an (1986-87) ;
- 1 étude hollandaise (17) incluant 12 médecins (dermatologues ou chirurgiens dermatologistes) ayant examiné 3 069 sujets sur 2 mois (dépistage mobile le long des plages en 1989).

L'analyse des résultats montre que la proportion de mélanomes identifiés (calculée sur la population totale initiale) était variable et comprise entre 0,08 et 3,5 % selon l'étude. Le nombre élevé de perdus de vue, variable d'une étude à l'autre (37-98 %), diminuait la puissance des résultats et en limitait l'interprétation.

Aucune de ces études n'a évalué :

- l'efficacité du dépistage sur la réduction de la mortalité liée au mélanome ou l'incidence des mélanomes épais ;
- la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique en situation de dépistage ;
- le coût et le rapport coût/efficacité d'un tel programme de dépistage par rapport à l'absence de dépistage.

Après discussion avec le groupe de travail, il est apparu que le mélanome ne répondait pas aux critères de mise en place d'un dépistage systématique organisé, rappelés dans le guide méthodologique publié par l'Anaes en 2004 concernant *l'évaluation a priori d'un programme de dépistage* (18). En particulier les points suivants ont été mis en évidence :

- absence de lésion précancéreuse identifiable (on ne peut connaître le stade de gravité du mélanome sur le seul aspect clinique/il n'existe aucune corrélation entre le diamètre du mélanome et son stade de gravité) ;
- données épidémiologiques incomplètes et suggérant que la prévalence du mélanome est faible par comparaison à d'autres cancers pour lesquels un dépistage systématique a été mis en place ou est envisagé (cancer du sein, cancer du col de l'utérus, cancer du côlon) ;
- modélisation de l'efficacité et du rapport coût/efficacité impossible à construire du fait des nombreuses données manquantes.

— *Stratégie de diagnostic précoce*

En accord avec la SFD et les membres du groupe de travail, il a été décidé de faire une revue de la littérature sur le mélanome et de réfléchir aux stratégies et étapes clés permettant d'améliorer son diagnostic précoce. Cette stratégie avait pour corollaire d'être en adéquation avec le plan de prévention du mélanome et de ses complications défini dans le *rapport d'objectifs de santé publique pour les années 2004-2008* (19), qui préconise de réduire l'exposition intense et occasionnelle au soleil (en particulier chez l'enfant) et de favoriser le diagnostic précoce. Par ailleurs, les arguments en faveur du diagnostic précoce du mélanome sont les suivants :

- en 2006 les traitements du mélanome au stade métastatique n'ont pas d'effet sur la mortalité. Seul le diagnostic des mélanomes *in situ* (stade précoce du mélanome) et des mélanomes de faible épaisseur (indice de Breslow < 1 mm) pourrait permettre de diminuer la mortalité liée à ce cancer ;
- en pratiquant l'exérèse d'un mélanome *in situ* ou d'un mélanome de faible épaisseur on diminue le risque d'apparition de métastases et donc le coût du traitement qui est plus élevé pour un mélanome métastatique.

En parallèle aux actions des dermatologues et des « réseaux mélanomes » implantés en France, des campagnes d'incitation au diagnostic précoce peuvent être mises en place. Les médecins généralistes et médecins du travail peuvent être impliqués dans le diagnostic précoce du mélanome.

À cette fin, l'identification des populations à risque et les modalités d'organisation du diagnostic précoce dans le nouveau parcours de soin du patient (du médecin traitant vers le dermatologue) ont été analysées.

I.3. Objectifs du rapport

— *Plan du rapport*

Le rapport *Stratégie de diagnostic précoce du mélanome* a pour objet de présenter une revue de la littérature sur :

l'épidémiologie, l'histoire naturelle, le traitement, le pronostic et le coût de prise en charge des patients ayant un mélanome ;

la performance des examens diagnostiques ;
le rôle des différents intervenants dans la stratégie de diagnostic précoce, les facteurs influençant l'efficacité de la stratégie diagnostique, les moyens à mettre en œuvre pour améliorer le diagnostic précoce du mélanome.

— *Thèmes non développés dans le rapport*

Les éléments suivants ne seront pas traités dans ce rapport : les mélanomes des muqueuses, de l'œil, de la paupière, de l'oreille et du conduit auditif ; les mélanomes de l'enfant (ils sont rares, de diagnostic difficile et de pronostic méconnu) ; le mélanome de la femme enceinte.

II. MÉTHODE DE TRAVAIL

La méthode de travail de la HAS se fonde sur l'analyse de la littérature, sur l'avis critique de professionnels de santé concernés par le thème considéré (n = 45). Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté lors de 3 réunions (novembre 2004, mars et septembre 2005) par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture a été consulté par courrier en mars puis décembre 2005.

II.1. Sociétés savantes consultées

Vingt sociétés savantes et/ou organismes concernés par le sujet ont été consultés afin qu'ils proposent des experts susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les propositions émanaient des sociétés ou organismes suivants : le Collège français de chirurgie dermatologique, la Société de recherche dermatologique, la Société française de dermatologie (SFD), l'UNAFORMEC, la Société française de photodermatologie et le Centre technique d'appui de formation des centres d'examens de santé (CETAF).

II.2. Groupes de travail et de lecture

Chaque groupe a été constitué de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences et ayant un mode d'exercice public ou privé (*tableau 1*). Ces professionnels ont été sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés, complétée par des membres des groupes de travail et de lecture des recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur la *Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte* publiées en 2004 par l'Anaes (20).

- Le groupe de travail comprenait 15 membres dont 6 dermatologues, 3 médecins généralistes, 2 médecins de santé publique, 3 économistes de la santé, 1 médecin anatomo-pathologiste.
- Le groupe de lecture comprenait 30 membres dont 9 dermatologues, 5 médecins généralistes, 3 économistes de la santé, 4 médecins de santé publique, 4 médecins anatomo-pathologistes, 1 gériatre, 1 médecin ORL, 1 radiothérapeute, 1 oncologue et 1 épidémiologiste.

Tableau 1. Membres des groupes de travail et de lecture.

Groupe de travail

- D^f Marie-Françoise AVRIL, dermatologue à l'hôpital Cochin, Paris (75)
- D^f Jean-Michel AMICI, dermatologue à Cenon (33)
- M^{me} Julia BONASTRE, économiste à l'IGR, Villejuif (94)
- D^f Christian CASTETS, médecin généraliste à l'AGIDECA, Mérignac (33)
- D^f Philippe COURVILLE, médecin anatomo-pathologiste à l'hôpital Charles-Nicole, Rouen (76)
- D^f Jean-Louis DEMAUX, médecin généraliste à Bordeaux (33)
- P^f Brigitte DRENO, dermatologue à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, Nantes (44)
- D^f Nicolas DUPORT, médecin de santé publique à l'InVS, Saint-Maurice (94)
- P^f Bernard GUILLOT, dermatologue à l'hôpital Saint-Éloi, Montpellier (34)
- D^f Claude KUNTZ, médecin de santé publique au CETAF, Saint-Étienne (42)
- M^{me} Anne-Gaëlle LE CORROLLER, économiste de la santé à l'Inserm U379, Marseille (13)
- D^f Jean-Louis LEMASSON, médecin généraliste à Castillon-la-Bataille (33)
- M^{me} Sandrine LOUBIÈRE, économiste, Marseille (13)
- D^f Philippe MARTEL, dermatologue chef de projet à la HAS, Saint-Denis (93)
- D^f Jean-François SEI, dermatologue à Saint Germain-en-Laye (78)

Groupe de lecture

- D^f Xavier BALGUERIE, dermatologue au Mesnil-Esnard (76)
- P^f Jean-Claude BEANI, dermatologue à l'hôpital Michallon, Grenoble (38)
- D^f Philippe BEAULIEU, dermatologue à Pontoise (95)
- D^f Hervé CHAROLLAIS, médecin généraliste, centre d'examen de santé, Nice (06)
- D^f Laurence CHÉRIÉ-CHALLINE, médecin de santé publique, InVs, Saint-Maurice (94)
- P^f Bernard CRIBIER, dermatologue dans les hôpitaux universitaires de Strasbourg (67)
- D^f Ralph CROTT, économiste de la santé au centre fédéral d'expertise des soins de santé, Bruxelles (Belgique)
- D^f Michel DANDURAND, dermatologue au CHU (centre hospitalo-universitaire) de Nîmes (30)
- D^f Bruno DETOURNAY, économiste de la santé au CEMKA, Bourg-la-Reine (92)
- D^f Catherine DORMARD, médecin généraliste, Saclay (91)
- P^f Jean-Jacques GROB, dermatologue à l'hôpital Sainte-Marguerite, Marseille (13)
- D^f Jean-Michel HALNA, dermatologue, médecin de santé publique au registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse (68)
- D^f Bernard IRAGNE, médecin de santé publique, centre d'examen de santé, Pau (64)
- D^f Alain JOURDAIN, otorhino-laryngologiste, Laval (53)
- P^f Éric LARTIGAU, radiothérapeute au centre anti-cancéreux de Lille (59)
- Dr Céleste LEBBÉ, dermatologue à l'hôpital Saint-Louis, Paris (75)
- Dr Sylvie MEAUME, gériatre à l'hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine (94)
- D^f Véronique MAUSSET, médecin de santé publique, centre d'examen de santé, Angoulême (16)
- D^f Sylvie NEGRIER, cancérologue au centre Léon-Bérard, Lyon (69)
- D^f Jean-Jacques ORMIERES, médecin généraliste, Saint-Orens-de-Gameville (31)
- P^f Philippe SAIAG, dermatologue au CHU Ambroise-Paré, Boulogne (92)
- P^f Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, Saint-Drezyery (34)
- D^f Martine SCHOLLHAMMER, dermatologue, Brest (29)
- D^f Monique SENECHAL, médecin généraliste dans un CES, Melun (77)
- Christine SEVILLA, économiste de la santé à la fondation MGE santé-publique, Paris (75)
- D^f Alain SPATZ, médecin anatomo-pathologiste à l'institut Gustave-Roussy, Villejuif (94)
- D^f Jean-Claude TSCHIEMBER, médecin généraliste, Blotzheim (68)
- D^f Béatrice VERGIER, médecin anatomo-pathologiste à l'hôpital du Haut-Lévêque, Pessac (33)
- P^f Jean-Jacques VOIGT, médecin anatomo-pathologiste à l'institut C. Regaud, Toulouse (31)
- D^f Janine WECHSLER, médecin anatomo-pathologiste au CHU Henri-Mondor, Créteil (94)

AGIDECA = association girondine pour le dépistage des cancers ; CETAF = Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé

II.2. Identification et sélection de la littérature

II.2.1. Stratégie de la recherche documentaire

— Bases de données consultées

La recherche documentaire a été la plus exhaustive possible et a été réalisée à partir de l'interrogation de différentes sources que sont les bases de données bibliographiques et les sites Internet de sociétés savantes, agences d'évaluation ou institutions.

Bases de données bibliographiques : Medline (NLM, États-Unis), Embase (Elsevier, Pays-Bas), Pascal (CNRS-INIST, France), *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, Grande-Bretagne), *National Guideline Clearinghouse* (AHRQ, États-Unis), HTA Database (INAHTA), Banque de données en santé publique (ENSP, France), Connaissances et Décisions en Économie de Santé (CES, France).

Sites Internet consultés pour les programmes de dépistage français : ministère de la Santé, CNAMTS, URCAM, URML, ORS, FAQSV, SUDOC (pour les thèses), registres français sur le cancer.

Sites Internet consultés pour les programmes de dépistage étrangers : *National Health Service* (Royaume-Uni), *Australian Institute of Health*, Santé Canada, *Centers for Disease Control* (États-Unis).

— Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec les chefs de projet et les chargés de projet. Les bibliographies des articles sélectionnés ont permis d'identifier ceux non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources. La littérature « grise », c'est-à-dire non indexée dans les banques de données informatisées, a été fournie par les membres du groupe de travail ou de lecture ou par les sites Internet consultés. Enfin, les sommaires de revues spécialisées portant sur le sujet ont été systématiquement dépouillés, une veille scientifique ayant été mise en place pendant toute la durée d'élaboration du rapport.

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Une présentation synthétique sous forme de tableau (*tableau 2*) reprend les étapes successives et le nombre de références identifiées pour chaque étape. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.

II.2.2. Analyse qualitative de la littérature

La littérature sur les mélanomes (tous sujets confondus) est abondante. Conformément à la méthode d'analyse de la littérature élaborée par l'Anaes (21), les articles identifiés par la recherche documentaire ont été classés en grandes catégories : revues de synthèse, épidémiologie, physiopathologie, histoire naturelle de la maladie, dépistage, tests diagnostiques, articles économiques.

Des grilles de lecture prédéfinies pour chaque type d'article ont permis de réaliser une lecture rapide et homogène des publications et d'évaluer la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents obtenus. Ainsi la recherche documentaire effectuée de 1995 à 2005 complétée des bibliographies des articles sélectionnés (articles publiés antérieurement à 1995) a identifié 2 930 références. La lecture des résumés de ces articles a permis de sélectionner 775 références qui ont été analysées plus en détail (*tableau 3*).

Sur la base de cette analyse de la littérature, une synthèse des données validées a été rédigée. Les références retenues, pour lesquelles les critères de sélection sont précisés dans les chapitres où elles sont citées, sont au nombre de 198 (26 % des articles analysés).

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Recommandations sur les cancers de la peau (toutes langues)		
Étape 1	<i>Skin cancer</i> OU <i>Skin neoplasms</i> OU <i>Melanoma</i>	01-95 / 12-05
ET Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation [titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference [titre]</i> OU <i>Consensus statement [titre]</i>	698 réf.
Méta-analyses, revues de littérature sur les cancers de la peau		
Étape 1		227 réf.
ET Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness [titre]</i>	
Le dépistage du mélanome		
Étape 4	<i>Melanoma</i>	931 réf.
ET Étape 5	<i>Screening</i> OU <i>Mass screening</i> OU <i>Screen*</i> [titre]	
Les données épidémiologiques (limitées aux données françaises) sur le mélanome		
Étape 4		71 réf.
ET Étape 6	<i>Epidemiology</i> OU <i>Prevalence</i> OU <i>Incidence</i>	
Les données économiques sur le mélanome		
Étape 4		441 réf.
ET Étape 7	<i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost savings</i> OU <i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost effectiveness</i> OU <i>Economic value of life</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health economics</i> OU <i>Economic aspect</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Cost(s)</i> OU <i>Economic(s)</i> OU <i>Burden of disease</i> [texte libre] OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Health Care Cost</i> OU <i>Coût de la maladie</i> [texte libre]	
Les programmes de dépistage du mélanome		
Étape 4		384 réf.
ET Étape 8	<i>Program Evaluation</i> OU <i>Public Health</i> OU <i>Health Priorities</i> OU <i>Health Planning</i> OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Health Services Research</i> OU <i>Program*</i> [titre] OU <i>Campaign*</i> [titre]	
La qualité des tests diagnostiques du mélanome		
Étape 4		429 réf.
ET Étape 9	<i>(Diagnosis</i> OU <i>Biopsy</i> OU <i>Dermatoscopy</i> OU <i>Microscopy</i> OU <i>video microscopy</i> OU <i>Microscopy, video</i>) ET <i>(Diagnostic Value</i> OU <i>Sensitivity and Specificity</i> OU <i>Quality Control</i> OU <i>Reference Standard</i> OU <i>Diagnostic Error</i> OU <i>False Negative Reaction</i> OU <i>False Positive Reaction</i> OU <i>Observer Variation</i> OU <i>Reproducibility of Result</i> OU <i>Predictive Value of Test</i> OU <i>Reproducibility</i> OU <i>Reliability</i> OU <i>Diagnostic Accuracy</i>)	

Tableau 3. Analyse qualitative (en %) des 757 références analysées.

Types de publications	- Dermoscopie	17	
	- Tests diagnostiques et leur performance (sauf *)	13	
	- HDM, physiopathologie, facteurs de risque, traitement	13	
	- Dépistage	12	
	- Revues de la littérature	11	
	- Autres techniques diagnostiques*	9	
	- Prévention	7	
	- Épidémiologie	6	
	- Recommandations d'agences et/ou de sociétés savantes	5	
	- Articles économiques	4	
	- État des pratiques, retard au diagnostic	3	
	Années de publications	- 2000-2005	60
		- 1995-1999	26
- < 1995		14	

II.3. Équipe ayant participé à l'élaboration du rapport

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par Roselyne Delaveyne, médecin du service évaluation médico-économique et santé publique et Michel Le Maître, dermatologue. La rédaction de la partie économique et l'analyse de la littérature correspondante ont été effectuées par Anne-Isabelle Poullié et Nathalie Préaubert-Hayes, économistes, sous la direction de Catherine Rumeau-Pichon, responsable du service évaluation médico-économique et santé publique. La rédaction de la partie technique a été effectuée par Pierre Wicart, ingénieur biomédical. La recherche documentaire a été effectuée par Emmanuelle Blondet, documentaliste, avec l'aide de Maud Lefèvre, assistante documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation. Le secrétariat a été assuré par Sabrina Missouri. La planification du projet a été assurée par Hélène Robert-Rouillac.

REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LE MÉLANOME

Pour faciliter la lecture, une définition de chacun des termes (lorsqu'ils apparaissent pour la première fois dans le rapport) écrits en italique dans le texte et indexés d'un (*) est précisée dans le glossaire en annexe 1.

I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU MÉLANOME

Le texte de ce chapitre est basé sur des recommandations d'agences ou de sociétés savantes (6,8,10,22,23), ainsi que sur une revue de synthèse (24), et complété par des données d'études dont les références sont précisées dans le texte.

I.1. Formes anatomo-cliniques

Quatre formes anatomo-cliniques principales de mélanome ont été décrites : le mélanome à extension superficielle qui est la forme la plus fréquemment observée, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral-lentigineux.

I.1.1. Le mélanome à extension superficielle

Le mélanome à extension superficielle (SSM ou *Superficial Spreading Melanoma*) se caractérise par une phase de croissance horizontale intra-épidermique (mélanome *in situ*) qui précède de plusieurs mois à plusieurs années une phase de croissance verticale, les cellules malignes franchissant la jonction dermo-épidermique. La recherche documentaire n'a identifié aucune publication qui permette de préciser la durée de ces différentes phases.

- Pendant sa phase de croissance horizontale le mélanome a l'aspect d'une tache noire à contours irréguliers polycycliques, de couleur inhomogène ou polychrome (noir, marron, rouge, achromique), sans relief à la palpation.
- Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation, il pénètre d'abord dans le *derme**, puis l'*hypoderme**.

I.1.2. Le mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire (MN) a une définition anatomo-pathologique (absence de composante latérale intra-épidermique ou intéressant moins de 3 crêtes épidermiques) et clinique (nodule de couleur noire, parfois achromique, ferme, arrondi, pouvant s'ulcérer, se recouvrir d'une croûte, suinter ou saigner). C'est un mélanome qui a une croissance rapide (quelques semaines à quelques mois), qui n'est en général identifié que lorsqu'il est palpable, à un stade où l'*indice de Breslow** est élevé.

I.1.3. Le mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh est un mélanome qui est observé au niveau des zones photo-exposées du visage, particulièrement des joues. La peau environnante est souvent le siège d'une héliodermie. L'âge moyen de diagnostic se situe aux environs de 65 ans (25). La phase de croissance horizontale intra-épidermique dure plusieurs années puis les cellules malignes franchissent la jonction dermo-épidermique (phase d'envahissement vertical). Le mélanome de Dubreuilh se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. Des formes achromiques ont été décrites qui sont de diagnostic clinique difficile. En l'absence de traitement, le mélanome de Dubreuilh évolue vers une forme invasive. La lésion devient plus noire ou a l'aspect d'un nodule, d'une zone indurée ou ulcérée.

I.1.4. Le mélanome acral-lentigineux

Le mélanome acral-lentigineux est observé au niveau des paumes, des plantes et des ongles, sur des zones cutanées non exposées au soleil. Il s'étend en quelques mois à quelques années.

Le mélanome acral-lentigineux des paumes et des plantes

Dans sa phase initiale il se présente comme une tache brune ou noire, aux contours irréguliers. Il est parfois achromique. À un stade évolué des nodules apparaissent et la lésion s'ulcère.

Le mélanome acral-lentigineux unguéal

Le mélanome acral-lentigineux unguéal se développe chez l'adulte soit au niveau de la matrice de l'ongle, soit sur la peau péri-unguéale, sur n'importe quel doigt ou orteil, mais il est plus fréquemment observé au niveau du pouce et du premier orteil (26). Il a l'aspect d'une bande pigmentée longitudinale, mais il peut être achromique et a parfois l'aspect d'une dystrophie de l'ongle avec ulcération. Les signes cliniques évocateurs sont : une bande mélanique > 6 mm de large, un élargissement proximal, une irrégularité de la pigmentation, une extension péri-unguéale de la pigmentation (signe de Hutchinson).

I.2. Localisation en fonction du sexe et de la forme anatomo-clinique

En France, la localisation cutanée des mélanomes varie entre les femmes et les hommes (*tableau 4*) : prédominance des mélanomes au niveau du thorax pour l'homme, des membres inférieurs pour la femme (27-29).

Les mélanomes le plus fréquemment observés sont les mélanomes à extension superficielle qui représentent entre 60 et 70 % des mélanomes identifiés (*tableau 5*).

Les mélanomes nodulaires représentent 4 à 18 % des mélanomes identifiés.

Chez la femme, on observe depuis 1988 dans le Haut-Rhin une augmentation de l'incidence des mélanomes à extension superficielle par rapport au mélanome nodulaire qui reste stable (données du registre du Haut-Rhin (30)).

Tableau 4. Répartition en % des mélanomes en fonction du sexe et de la localisation.

	Sexe	Nbre total de mélanomes	Membres	Tronc	Tête et cou	Zones acrales	Autre ou NP
Besset, 2000 (27)	F	87	70,0	16,0	7,0	7,0	-
Auvergne	H	77	27,3	48,0	24,7	0	-
Benoit-Corven, 2003 (28)	F	216	49,5	12,0	14,8	NP	23,7
Seine-Maritime	H	129	31,0	30,2	13,9	NP	24,9
Halna <i>et al.</i> , 2000 (29)	F	180	55,4	20,0	18,7	-	5,9
Haut-Rhin	H	150	33,5	43,1	17,0	-	6,4

NP = non précisé.

Tableau 5. Répartition des mélanomes en % en fonction de leur forme anatomo-clinique.

	Nbre total de mélanomes	Type de mélanome				
		SSM	MN	MD	MAL	Autres
Besset, 2000 (27) Auvergne	187	61,8	18,0	6,5	2,1	13,1
Benoit-Corven, 2003 (28) Seine-Maritime	345	66,0	4,3	8,1	5,5	16,0

SSM = mélanome à extension superficielle ; MN = mélanome nodulaire ; MD = mélanome de Dubreuilh ; MAL = mélanome acral-lentigineux.

I.3. Épaisseur en fonction de la forme anatomo-clinique

Une étude australienne (31) a évalué l'épaisseur des mélanomes identifiés dans une population de 1 144 patients entre 1998 et 1999. Cette étude montrait que les mélanomes nodulaires étaient identifiés avec un indice de Breslow plus élevé que les mélanomes à extension superficielle :

- 44 % des mélanomes nodulaires avaient une épaisseur > 3 mm, 41 % une épaisseur comprise entre 1 et 3 mm, 15 % une épaisseur < 1 mm ;
- 4 % des mélanomes à extension superficielle avaient une épaisseur > 3 mm, 14 % une épaisseur comprise entre 1 et 3 mm, 82 % une épaisseur < 1 mm.

I.4. Critères pronostiques

Sur la base des données de suivi de 17 600 patients dans 13 centres américains de traitement du cancer, l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui prend en compte l'épaisseur et l'ulcérationⁱⁱ de la tumeur (classification T), le nombre et la taille des adénopathies (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M) (32). Plus le mélanome est épais (indice de Breslow élevé) au moment de l'exérèse, plus la survie est défavorable (cf. paragraphe sur la mortalité liée au mélanome). Un descriptif de cette classification est présenté en annexe 3.

- Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies (N0), ni métastases (M0). Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur (indice de Breslow).
- Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasé : stade III = métastases régionales ; stade IV = métastases à distance.
- Le degré d'invasion des cellules tumorales est estimé par *le niveau de Clark et Mihm*^{*}. Il est utilisé pour estimer le pronostic des mélanomes ayant un indice de Breslow < 1 mm. Au-delà de 1 mm, le niveau d'invasion des cellules tumorales n'est plus utilisé comme facteur pronostique, les études statistiques ayant montré qu'il n'était pas un bon indicateur pour les mélanomes épais (32).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DU MÉLANOME

II.1. Expression des données

Pour mesurer l'impact en termes de santé publique du mélanome, les principaux indicateurs sont les taux de prévalence, d'incidence, de mortalité, de survie et le coût pour la société. Les données sur les nouveaux cas de mélanome sont issues d'une étude (33 et 34) ayant inclus tous les cas incidents identifiés entre le 1/01/1978 et le 31/12/1997. Les incidences estimées pour les années 1998 à 2000 ont été calculées par projection. Les informations sur la mortalité liée au mélanome sont issues des certificats de décès exploités par l'Inserm (CépiDc-Inserm). Les taux spécifiques par âge sont obtenus en calculant le rapport du nombre de cas à un âge donné d'une cohorte de naissance donnée à une période donnée, sur le nombre de personnes-année du même âge contribuant à la même cohorte de naissance durant la même période.

II.2. Prévalence

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude épidémiologique française qui permette d'estimer la prévalence du mélanome. Un taux de prévalence annuel standardisé sur l'âge a été estimé à partir des données de l'étude Europrevail (35).

ⁱⁱ L'ulcération de la tumeur est une ulcération anatomo-pathologique (disparition de la couche épidermique au-dessus de la tumeur).

Il était en France de 30,8 pour 100 000 personnes-année et était parmi les plus bas d'Europe. Par comparaison, la prévalence du mélanome en Suède et en Autriche était 4 à 5 fois plus élevée. Le classement des pays par ordre décroissant de prévalence était le suivant : Suède, Autriche, Suisse, Danemark, Finlande, Écosse, Pays-Bas, Islande, Allemagne, Angleterre, Italie, France et Espagne.

II.3. Incidence

II.3.1. Source des données

Les données sur l'incidence du mélanome sont issues des 9 registres départementaux français : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Isère, Somme, Tarn, Haut-Rhin, Hérault et Manche (30) ; selon des données Insee (36), la population de ces départements représente 11 % de la population métropolitaine française. Un observatoire régional en Auvergne réalise également l'enregistrement exhaustif des mélanomes diagnostiqués dans la population de cette région (27). Les problèmes méthodologiques posés lors de l'exploitation de ces données sont de plusieurs ordres :

- une absence de représentativité de la situation nationale, mais la comparaison des données d'incidence entre les registres est possible, les rapports incidence/mortalité étant variables entre les 9 départements ;
- quel que soit le registre et afin de ne pas introduire de biais, les mélanomes *in situ* ne sont pas pris en compte pour le calcul de l'incidence ;
- le risque de superposition de données (doublons, déclaration de mélanomes diagnostiqués chez des patients d'une autre région) qui, du fait de la méthodologie rigoureuse des registres des cancers, est minime.

Le taux d'incidence du mélanome standardisé à la population mondiale était estimé en 2000 chez l'homme à 7,6 pour 100 000 et chez la femme à 9,5 pour 100 000 (1).

Le nombre de nouveaux cas était estimé en 2000 à 7 231, hommes et femmes confondus (33,34) : 3 066 (IC_{95%} : 2 625-3 507) chez l'homme et 4 165 (IC_{95%} : 3 103-5 227) chez la femme.

II.3.2. Variation de l'incidence au cours des années

En 20 ans (1980 à 2000) le taux d'incidence standardiséⁱⁱⁱ du mélanome pour 100 000 personnes-année a été multiplié par 3 chez l'homme et 2,4 chez la femme. Dans la même période le nombre de cas incidents était multiplié par 3,2 (*figure 1*).

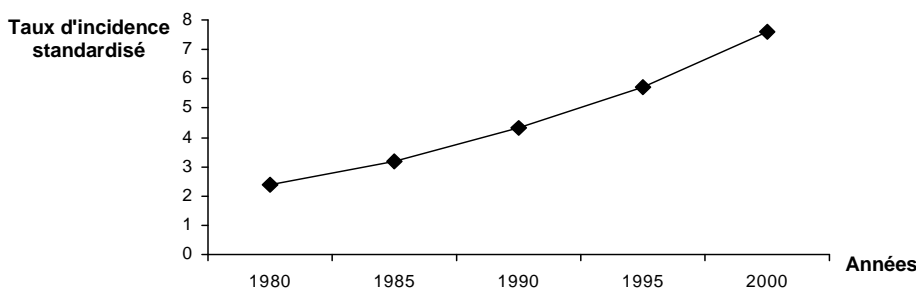


Figure 1. Évolution de l'incidence des mélanomes en France entre 1980 et 2000 d'après Remontet et al., 2003 (37)

ⁱⁱⁱ Standardisation sur la structure d'âge de la population mondiale

II.3.3. Variation de l'incidence en fonction de l'âge et du sexe

Si l'on se fonde sur les données françaises de l'année 2000 (33), l'âge médian des patients lors du diagnostic de mélanome était de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme. L'incidence du mélanome était plus élevée chez la femme que chez l'homme avant 65 ans (ratio H/F à 0,8), l'inverse étant observé après 65 ans (*figure 2*).

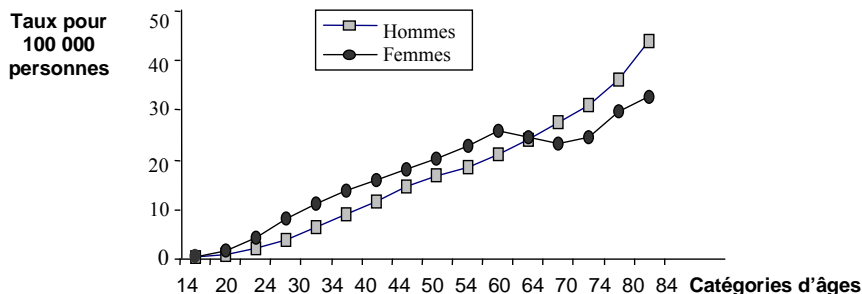


Figure 2. Variation de l'incidence du mélanome avec l'âge et le sexe en 2000 d'après Remontet et al., 2003 (33)

Des données françaises récentes, tenant compte de l'augmentation annuelle du nombre de nouveaux cas (+ 4,3 % chez la femme et + 5,9 % chez l'homme entre 1980 et 2000), permettent d'estimer que (33) :

- un homme né en 1953 a 10 fois plus de risque d'avoir un mélanome qu'un homme né en 1913 ;
- une femme née en 1953 a 6 fois plus de risque d'avoir un mélanome qu'une femme née en 1913.

II.3.4. Variation de l'incidence en fonction de l'épaisseur des mélanomes identifiés

— Données françaises

La recherche documentaire n'a identifié aucune donnée d'incidence du mélanome en fonction des stades de la classification de l'AJCC (cf. annexe 3). Ces données ne sont pas disponibles en France car elles n'étaient pas prises en compte de manière systématique par l'ensemble des registres.

Les registres français du Haut-Rhin et du Bas-Rhin et une étude réalisée en Seine-Maritime ont comparé l'indice de Breslow des mélanomes identifiés sur une période de 10 ans.

Registre du Haut-Rhin

- L'incidence des mélanomes d'épaisseur < 1 mm doublait entre 1988 et 1999 chez l'homme et augmentait de plus de 50 % chez la femme (*tableau 6*).
- L'incidence des mélanomes d'épaisseur > 1 mm est restée stable dans le même temps. Il s'agit surtout de formes nodulaires chez l'homme (67 % en 1997-99) et de mélanomes à extension superficielle chez la femme (56 % en 1997-99).
- La proportion de mélanomes métastasés d'emblée diminuait : 11 % en 1988-90 versus 5 % en 1997-99 (29,30).

Registre du Bas-Rhin

Le nombre de mélanomes d'épaisseur < 1 mm était 6 fois plus important en 1997 par rapport à 1980 ($p < 0,001$). Le nombre de mélanomes d'épaisseur > 1 mm restait stable dans le temps (30).

Étude en Seine-Maritime

L'indice de Breslow moyen diminuait de façon significative (1,86 *versus* 1,40 mm, $p = 0,0001$) et la proportion de mélanomes identifiés avec un indice de Breslow > 2 mm diminuait significativement (37 *versus* 22 %, $p = 0,002$) en l'espace de 10 ans (28).

Tableau 6. Incidence standardisée du mélanome* par périodes triennales selon le sexe et la classification[§] TNM d'après les données du registre du Haut-Rhin (29,30).

Classification TNM selon la valeur de l'indice de Breslow (mm)	Sexe	Incidence* (période triennale)			
		1988-90	1991-93	1994-96	1997-99
- T1, Breslow : ≤ 1	H	2,6	3,1	3,8	5,3
	F	4,0	3,5	4,0	6,5
- T2, Breslow : 1,01-2	H	1,7	1,8	1,8	1,9
	F	1,4	1,5	1,7	2,5
- T3, Breslow : 2,01-4	H	1,1	0,8	1,1	0,8
	F	1,0	0,8	1,2	0,8
- T4, Breslow : > 4	H	0,6	0,4	0,8	0,7
	F	0,4	0,3	0,6	0,5

* = incidence pour 100 000 habitants standardisée à la population mondiale ; F = femme ; H = homme ; § = voir annexe 3 ; le *stade T1* correspond au stade IA de l'AJCC ; le *stade T2* correspond au stade IB et aux formes pT2b (T2 et ulcération) ; le *stade T3* correspond aux stades IIA sans les pT2b, et IIB sans les formes pT4a (T4 sans ulcération) ; le *stade T4* correspond aux stades IIB pT4a et IIC pT4b (T4 et ulcération).

II.3.5. Comparaison des données françaises, européennes et internationales

Les données d'incidence du mélanome en Europe sont issues de l'EUCAN (35) et sont exprimées en taux pour 100 000 personnes. On observait en 1997 un gradient Nord-Sud décroissant de l'incidence des mélanomes, lié aux différents phototypes cutanés et à la prédisposition génétique :

- l'incidence la plus élevée était observée au Danemark, en Suède, aux Pays-Bas, en Irlande et en Autriche ;
- l'incidence la plus basse était observée dans les pays du sud de l'Europe (Italie, Espagne, Portugal et Grèce) et en Belgique ;
- en France, l'incidence du mélanome était 1,7 à 2 fois plus basse que dans les pays scandinaves.

Dans le reste du monde, de grandes différences s'observent en fonction de la latitude et des caractéristiques ethniques des populations (27). Du fait de la conjonction des facteurs géographiques (distance à l'équateur et degré d'ensoleillement) et des facteurs individuels (phototype cutané), les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays où des sujets au teint clair vivent sous des latitudes australes comme en Australie (25-35 cas/100 000 habitants en 2000), ou à Hawaii (20 cas/100 000 habitants en 2000) (38,39). Des taux élevés d'incidence du mélanome sont également observés au Canada (8,5-10/100 000 habitants en 1993) (40) et dans certaines régions des États-Unis (12,5 cas/100 000 habitants en 1994) (38).

II.3.6. Incidence par rapport aux autres types de cancer

— Mélanome *versus* carcinomes épithéliaux

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude épidémiologique nationale qui permette de comparer sur l'ensemble de la population française le mélanome aux autres cancers cutanés.

- Deux études régionales suggèrent que le mélanome est un cancer peu fréquent par comparaison aux carcinomes épithéliaux : le mélanome serait 9 à 10 fois moins fréquent que le carcinome basocellulaire.

- L'étude rétrospective réalisée en 1994-97 par l'Observatoire régional de la santé (ORS) de Haute-Normandie (41) auprès de 11 laboratoires d'anatomo-pathologie (4 hospitaliers et 7 privés) montre que 35,7 % des 19 302 pièces d'exérèse analysées concernaient un carcinome basocellulaire, 24,6 % un carcinome épidermoïde et 4,5 % un mélanome.
- En 1991-96, parmi les 22 498 cas de cancers incidents enregistrés dans la population du Haut-Rhin, 18,3 % étaient un carcinome basocellulaire, 4,6 % un carcinome épidermoïde, 1,9 % un mélanome cutané (29,30).

— Mélanome *versus* autres types de cancers

Le taux d'incidence du mélanome standardisé à la population mondiale pour 100 000 personnes-année en 2000 plaçait le mélanome (1) :

- au 3^{me} rang des différents types de cancers chez la femme (incidence 9,5), après les cancers du sein (incidence 88,9) et du côlon-rectum (incidence 24,6) ;
- au 13^{me} rang chez l'homme (incidence 7,6), loin derrière les cancers de la prostate (incidence 75,3) et du poumon (incidence 52,2).

II.4. Mortalité

II.4.1. Source des données

Le nombre de décès (hommes et femmes confondus) était estimé en 2002 à 1 385 dont 48 % d'hommes et 52 % de femmes. 31 % de ces décès étaient observés chez les sujets âgés de 45 à 64 ans et 58 % chez les plus de 65 ans.

Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale était 1,6 pour 100 000 personnes chez l'homme et 1,1 pour 100 000 personnes chez la femme (1).

II.4.2. Dissociation mortalité/incidence

En 2000, le nombre de décès liés au mélanome était plus faible que le nombre de cas incidents : 1 décès pour 5 cas incidents de mélanome chez l'homme et 6 cas incidents chez la femme (*figure 3*). Cette dissociation observée au cours des années, entre l'évolution de l'incidence et de la mortalité, suggère que les mélanomes identifiés en 2000 sont de meilleur pronostic, hypothèse renforcée par le fait que l'épaisseur des mélanomes identifiés tend à diminuer avec les années.

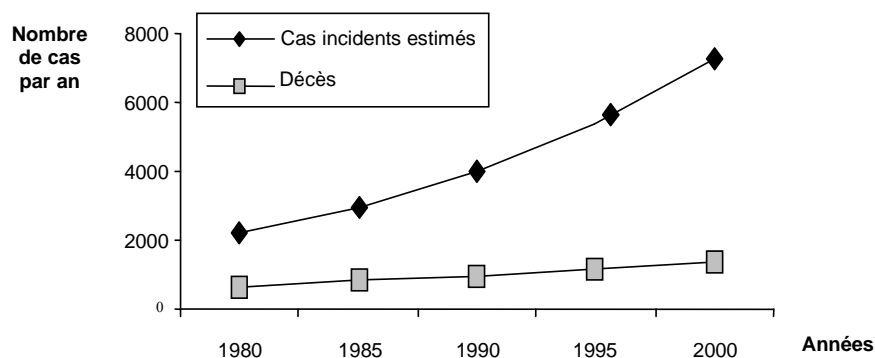


Figure 3. Évolution comparative de la mortalité liée au mélanome et du nombre de cas incidents de mélanome estimés entre 1980 et 2000 d'après Remontet et al., 2003 (37)

II.4.3. Dissociation homme/femme

Bien que le nombre de cas incidents soit plus élevé chez la femme que chez l'homme, le nombre de décès observés chez l'homme est supérieur. 47 % des 704 décès observés en 2000 chez l'homme survenaient avant 65 ans (*figure 4*), et chez l'homme jeune (20-34 ans), le mélanome est, avec le cancer du système nerveux central, le cancer ayant le taux de mortalité globale le plus élevé. Deux pistes de réflexion, que des études épidémiologiques devront évaluer, ont été soulevées (37).

1) Les femmes consulteraient plus tôt que les hommes pour une lésion cutanée suspecte. La recherche documentaire n'a identifié aucune étude tenant compte de l'épaisseur tumorale (indice de Breslow) au moment du diagnostic qui permette de vérifier l'hypothèse que le diagnostic est effectué à un stade plus précoce chez la femme.

2) Le mélanome aurait une évolutivité plus rapide et plus sévère chez l'homme. En 2005, aucun argument publié ne vient étayer cette hypothèse.

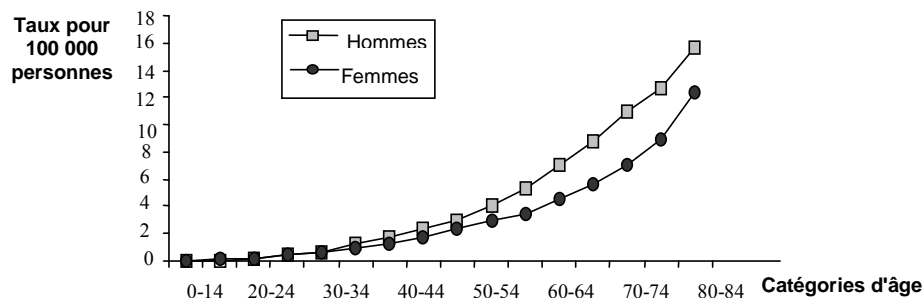


Figure 4. Variation de la mortalité liée au mélanome en fonction de l'âge et du sexe d'après Remontet *et al.*, 2003 (33)

II.4.4. Mortalité en fonction de la forme anatomo-clinique

La recherche documentaire n'a identifié aucune étude permettant de connaître la répartition des formes anatomo-cliniques de mélanome dans le nombre total de décès pour cette pathologie en 2006. Les données 1997-99 du registre du Haut-Rhin (30) montraient que chez les sujets âgés de plus de 75 ans :

- - la survie relative était quatre fois moins bonne que chez les sujets plus jeunes ;
- - toutes les formes anatomo-cliniques de mélanome étaient observées ;
- - l'épaisseur des mélanomes s'accroissait avec l'âge des patients.

Des données anciennes (< 1993) montraient que le pronostic du patient était lié non pas à la forme anatomo-clinique du mélanome, mais à son épaisseur au moment de son diagnostic (24).

II.4.5. Mélanome *versus* autres types de cancers

En 2000 le taux de mortalité pour 100 000 personnes-année lié au mélanome plaçait ce cancer au 17^e rang des différents types de cancer chez la femme et au 18^e rang chez l'homme (1). Le taux de létalité (ratio mortalité/incidence) lié au mélanome est bas en comparaison à celui observé pour des cancers qui sont par ailleurs beaucoup plus fréquents. Ainsi en 2000 il était 1,3 fois plus faible pour le mélanome que pour le cancer

du sein^{iv} chez la femme (0,17 *versus* 0,22) et 4,3 fois plus faible pour le mélanome que pour le cancer du poumon^v chez l'homme (0,22 *versus* 0,94).

III. FACTEURS DE RISQUE DE MÉLANOME

III.1. Physiopathologie

Le mélanome a pour origine la transformation maligne des mélanocytes. Il peut soit apparaître *de novo*, soit résulter de la transformation maligne d'un nævus (6,10). Les données de la littérature suggèrent que 70-80 % des mélanomes surviennent *de novo* (42). Les mécanismes d'apparition des mélanomes ne sont pas complètement élucidés : si les études épidémiologiques ont montré une corrélation entre une exposition solaire brutale et intense (brûlure solaire) et l'apparition d'un mélanome, ceux-ci peuvent survenir sur des zones cutanées non exposées au soleil. Un rappel synthétique sur les mécanismes de la carcinogenèse des rayonnements ultraviolets est fait en annexe 4.

III.2. Littérature disponible

Quatre méta-analyses, 2 revues de la littérature et des études prospectives et rétrospectives ont été identifiées par la recherche documentaire. Le détail de ces études est présenté en annexe 5, *tableau 30*.

- Trois méta-analyses italiennes publiées par Gandini *et al.* en 2005 (43-45), de très bonne qualité méthodologique, ont analysé l'ensemble des études publiées entre 1966 et 2002 sur les facteurs de risque de mélanome que sont la prédisposition génétique, l'exposition solaire et le phénotype.
- Une méta-analyse canadienne publiée par Gallagher *et al.* en 2005 (46), une revue de la littérature américaine (47) et 5 études de cohorte [4 études prospectives : américaine (48), suédoises (49,50) et européenne (51) ; une étude rétrospective française (52)] ont étudié l'association entre le mélanome et l'exposition aux UV-A artificiels (lampes à bronzer, PUVA-thérapie).
- Une revue de la littérature américaine (53), une étude prospective américaine (54) et une étude rétrospective suédoise (55) ont évalué le risque de mélanome chez les sujets ayant un *nævus congénital géant**.
- Une étude rétrospective américaine (56) a évalué le risque de développer un second mélanome chez les patients ayant été traités pour un mélanome.
- La méta-analyse de Gandini *et al.* (45) et une étude suédoise (57) ont évalué le risque de développer un mélanome chez les patients ayant un antécédent familial de mélanome.

III.3. Analyse des données

III.3.1. Prédisposition génétique

— Nombre de nævus communs et/ou atypiques

Les données analysées dans une des méta-analyses de Gandini *et al.* (44) montraient que le nombre de nævus communs et de nævus atypiques était un facteur indépendant fort pour l'occurrence d'un mélanome. Le risque relatif (RR) d'avoir un mélanome était d'autant plus élevé que le nombre de nævus communs ou de nævus atypiques était important (*tableau 7*).

^{iv} Le taux de mortalité lié au cancer du sein était en 2000 de 19,7 pour 100 000 habitants et le taux d'incidence de 88,9 pour 100 000 habitants.

^v Le taux de mortalité lié au cancer du poumon était en 2000 de 48,9 pour 100 000 habitants et le taux d'incidence de 52,2 pour 100 000 habitants.

— *Antécédent familial de mélanome*

Les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome chez : soit 2 membres de la parenté du premier degré, soit 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Cinq à dix pour cent des mélanomes surviennent dans un contexte familial (6).

- Une des méta-analyses de Gandini *et al.* (45) évaluait à 1,7 le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents familiaux de mélanome (IC_{95%} = 1,4-2,1).
- L'étude d'Hemminki *et al.* (57) montrait que le ratio d'incidence standardisée (*SIR* ou *standardized incidence ratio*) était de :
 - 2,4 (IC_{95%} = 2,1-2,7) quand un seul des parents avait un mélanome ;
 - 3,0 (IC_{95%} = 2,5-3,5) quand c'était un membre de la fratrie ;
 - 8,9 (IC_{95%} = 4,2-15,3) quand un parent et un membre de la fratrie avaient un mélanome ;
 - 61,8 (IC_{95%} = 5,8-227,2) quand les parents avaient des mélanomes multiples.

Des mutations de gènes de prédisposition ont été mises en évidence dans les mélanomes familiaux : CDKN2A (mutation la plus fréquemment rencontrée en France), Cdk4, gène de la mélanocortine MC1R (58,59).

Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique rare de la réparation de l'ADN cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité aux ultraviolets. Les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum* ont un risque élevé d'avoir un cancer cutané (carcinome, mélanome) (60).

— *Antécédent familial de mélanome*

Les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome chez : soit 2 membres de la parenté du premier degré, soit 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Cinq à dix pour cent des mélanomes surviennent dans un contexte familial (6). Une des méta-analyses de Gandini *et al.* (45) évaluait à 1,7 le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents familiaux de mélanome (IC_{95%} = 1,4-2,1). L'étude d'Hemminki *et al.* (57) montrait que le ratio d'incidence standardisée (*SIR* ou *standardized incidence ratio*) était de :

- 2,4 (IC_{95%} = 2,1-2,7) quand un seul des parents avait un mélanome ;
- 3,0 (IC_{95%} = 2,5-3,5) quand c'était un membre de la fratrie ;
- 8,9 (IC_{95%} = 4,2-15,3) quand un parent et un membre de la fratrie avaient un mélanome ;
- 61,8 (IC_{95%} = 5,8-227,2) quand les parents avaient des mélanomes multiples.

Des mutations de gènes de prédisposition ont été mises en évidence dans les mélanomes familiaux : CDKN2A (mutation la plus fréquemment rencontrée en France), Cdk4, gène de la mélanocortine MC1R (58,59).

Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique rare de la réparation de l'ADN cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité aux ultraviolets. Les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum* ont un risque élevé d'avoir un cancer cutané (carcinome, mélanome) (60).

— *Phototype et caractéristiques physiques des sujets*

Les sujets à peau claire ou à cheveux roux ou blonds, ou les sujets ayant de nombreuses *éphélides** ou étant de *phototype cutané de type I** ont un risque relatif accru (RR ≥ 2) de développer un mélanome (*tableau 8*).

— *Nævus congénital géant*

Les études sur les naevus congénitaux géants montraient que l'existence d'un nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance) prédisposait au

risque de développer un mélanome (RR ajusté à la population d'origine caucasienne = 2,4 ; $p < 0,001$) (53). La résection chirurgicale complète d'un nævus congénital géant ne permettait pas d'éviter le développement d'un autre mélanome au niveau de sites extracutanés (54).

L'étude de Berg et Lindelöf (55), qui incluait tous les nævus congénitaux quelle que soit leur taille, concluait que les nævus congénitaux non géants ne prédisposaient pas au risque d'avoir un mélanome.

Tableau 7. Risque d'avoir un mélanome en fonction du nombre de nævus communs et/ou atypiques d'après Gandini *et al.*, 2005 (44).

Type de lésion	Nombre de lésions	RR [IC ₉₅ %]
- Nævus commun	0-15	1,00
	16-40	1,5 [1,4-1,6]
	41-60	2,2 [1,9-2,6]
	61-80	3,3 [2,5-4,15]
	81-100	4,7 [3,4-6,5]
	101-120	6,9 [4,6-10,2]
- Nævus atypique	0	1,00
	1	1,6 [1,4-1,8]
	2	2,6 [1,9-3,4]
	3	4,1 [2,6-6,3]
	4	6,5 [3,6-11,7]
	5	10,5 [5,0-21,8]

RR = risque relatif ajusté sur les facteurs de confusion ; IC₉₅ % = intervalle de confiance.

Tableau 8. Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané d'après Gandini *et al.*, 2005 (45).

Catégories	Comparaison	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)	Nombre d'études	
- Densité des éphélides	- Haute <i>versus</i> basse	2,1 (1,8-2,4)	30	
	- I <i>versus</i> IV	2,1 (1,8-2,6)		
- Phototype cutané	- II <i>versus</i> IV	1,8 (1,4-2,4)		
	- III <i>versus</i> IV	1,8 (1,2-2,6)		
- Couleur des yeux	- Verts <i>versus</i> bruns	1,6 (1,1-2,4)		37
	- Noisette <i>versus</i> bruns	1,5 (1,3-1,8)		
	- Bleu <i>versus</i> bruns	1,5 (1,3-1,7)		
- Couleur des cheveux	- Roux <i>versus</i> bruns	3,6 (2,6-5,4)	45	
	- Blond <i>versus</i> bruns	2,0 (1,4-2,7)		
	- Châtain <i>versus</i> bruns	1,6 (1,1-2,3)		
- Couleur de la peau	- Clair <i>versus</i> foncés	2,1 (1,7-2,5)	30	

III.3.2. Exposition aux ultraviolets

— Exposition solaire

Malgré les biais méthodologiques mis en évidence par les auteurs (disparité importante du mode de recueil de l'exposition solaire, notion subjective d'antécédents de coups de soleil dans l'enfance), l'association entre le risque d'avoir un mélanome et l'exposition solaire était (43) :

- positive en ce qui concernait la totalité des ultraviolets (UV) reçus au cours de la vie (RR = 1,3 / IC₉₅% = 1,0-1,8) ;
- positive en ce qui concernait l'exposition solaire intermittente (RR = 1,6 / IC₉₅% = 1,3-2,0). Les risques relatifs rapportés dans les études provenant d'Australie, des États-

Unis, du Canada et du Royaume-Uni étaient significativement plus bas que ceux obtenus dans les autres pays ($p = 0,02$) ;

- négative mais non significative en ce qui concernait l'exposition solaire chronique (RR = 0,9 / IC_{95%} = 0,9-1,0), excepté pour le mélanome de Dubreuilh ;
- positive en ce qui concernait les antécédents de coups de soleil dans l'enfance (RR = 2,2 / IC_{95%} = 1,7-2,9) ou à l'âge adulte (RR = 1,9 / IC_{95%} = 1,5-2,4).

— *Exposition aux UV artificiels*

Les études publiées sur l'exposition aux UV-A artificiels (lampes à bronzer, PUVA-thérapie) comportent également des biais méthodologiques : études rétrospectives sur de nombreuses années avec, de ce fait, une prise en compte de matériels de différentes générations (on ne connaît pas exactement la nature de l'énergie délivrée par les lampes à bronzer utilisées dans ces études). Les études (46-52) ont des résultats contradictoires qui ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de mélanome par les UV artificiels. En particulier, dans l'étude de Bataille *et al.* (51) ayant inclus 1 219 sujets européens (dont 49 % de patients traités pour un mélanome), aucune association n'a été trouvée entre le nombre de nævus et l'utilisation des lampes à bronzer et entre le nombre d'heures d'exposition et le risque de mélanome (*odds-ratio* = 0,90 / IC_{95%} = 0,71-1,14). Un ajustement sur le phototype (I et II) ou sur la couleur des cheveux (roux ou blonds), le sexe ou l'âge ne modifiait pas les résultats.

III.3.3. Antécédent personnel de mélanome

- Les *Standards, options et recommandations* (SOR) concernant le mélanome cutané (6) précisait que les sujets ayant eu un mélanome ont un risque plus élevé (RR compris entre 1,2 et 8,5) de développer un autre mélanome. L'étude rétrospective de DiFronzo *et al.* (56) montrait que sur les 3 310 patients inclus, 114 développaient un second mélanome (soit 3,4 %). 60 % de ces seconds mélanomes se développaient dans les 12 mois et avaient une épaisseur inférieure au mélanome initial ($0,62 \pm 0,52$ versus $1,32 \pm 1,02$ mm ; $p = 0,0001$).
- Une méta-analyse de Gandini *et al.* (45) évaluait le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents personnels de lésions précancéreuses et/ou de cancer cutané à 4,3 (IC_{95%} = 2,8-6,5).

IV. TRAITEMENT DU MÉLANOME

Le traitement du mélanome présenté dans ce chapitre ne concerne que les mélanomes primitifs (formes non métastasées de stades I et II de l'AJCC^{vi}) pour lesquels l'objectif est l'exérèse chirurgicale avant la dissémination des cellules malignes, le mélanome à un stade évolué n'étant pas curable (6). Entre 1995 et 2006, 9 recommandations sur le traitement du mélanome ont été identifiées par la recherche documentaire :

- trois recommandations françaises : une conférence de consensus publiée en 1995 sur le *Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I* (22), des *Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané* publiés en 1998 et en 2005 (6,61) ;
- une recommandation écossaise publiée par le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2003 (10) ;
- deux recommandations anglaises publiées en 2002 (62) et en 2006 (63) ;
- une recommandation américaine publiée par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2004 (23) ;

^{vi} Dans la classification de l'AJCC, un mélanome de stade I est T1N0M0, un mélanome de stade II est T2N0M0 (cf. annexe 3).

- une recommandation australienne publiée par le *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) en 1999 (8) Les recommandations sur le traitement et le suivi des mélanomes non métastasés présentées dans ce document sont issues des *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané* (61).

IV.1. Traitement chirurgical

L'exérèse chirurgicale, pratiquée en deux temps, est le seul traitement curatif pour les mélanomes primitifs. Un bilan d'extension n'est pas nécessaire en cas de mélanome *in situ*. L'exérèse du ganglion sentinelle est discutée (61).

- L'exérèse complète du mélanome permet d'effectuer un examen anatomo-pathologique et d'obtenir un indice de Breslow fiable car mesuré sur la totalité de la tumeur.
- Une reprise d'exérèse sera réalisée pour tout mélanome confirmé par l'examen anatomo-pathologique, le plus précocement possible après la première exérèse (avis des membres du groupe de travail ; la recherche documentaire n'a identifié aucune étude sur le délai minimal et maximal pouvant séparer l'exérèse initiale et la reprise de l'exérèse).
- La reprise d'exérèse respecte une marge de sécurité selon la valeur de l'indice de Breslow. Les recommandations françaises et internationales ne sont pas en cohérence en ce qui concerne la valeur de cette marge (*tableau 9*).

Tableau 9. Définition de la marge d'excision d'un mélanome en fonction de l'indice de Breslow dans les recommandations françaises et internationales.

Recommandation (éditeur, année, référence, pays)	Indice de Breslow (mm)	Marge d'excision (en cm)
NHMRC, 1999 (8) Australie	- <i>in situ</i>	- 0,5
	- < 1,5	- 1
	- entre 1,5 et 4 - de 2 à 4	- 1 à 2 - 2 à 3
Roberts <i>et al.</i> , 2002 (62) Royaume-Uni	- <i>in situ</i>	- 0,2 à 0,5
	- < 1	- 1
	- entre 1 et 2 - de 2 à 4	- 1 à 2 - 2 à 3
SIGN, 2003 (10) Écosse	- <i>in situ</i>	- 0,5
	- < 1	- 1
	- entre 1 et 2	- 2
	- de 2 à 4	- 3 - 0,2 à 0,5
NCCN, 2004 (23) États-Unis	- <i>in situ</i>	- 1
	- < 1	- 1 à 2
	- entre 1 et 2 - de 2 à 4	- 2 - 2
	- > 4	- 2
FNCLCC, 2005 (61) France	- <i>in situ</i>	- 0,5
	- entre 0 et 1	- 1
	- entre 1 et 2	- 1 à 2
	- entre 2 et 4	- 2
	- > 4 - mélanome de Dubreuilh	- 2 à 3 - 1 (0,5 si impossible)

NHMRC = *National Health and Medical Research Council* ; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network* ; FNCLCC = Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

Les Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané (61) précisait que :

- une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence) ;
- les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm, ainsi que pour les mélanomes *in situ*.

En ce qui concerne les marges d'exérèse pour le mélanome de Dubreuilh, les SOR (61) recommandent une marge de 1 cm. Si pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles cela est impossible, les SOR préconisent des marges de 0,5 cm associées à un contrôle histologique systématique des berges.

IV.2. Efficacité du traitement

Les critères d'efficacité du traitement du mélanome sont la survie globale sans récurrence, le taux de récurrence loco-régionale ou à distance.

IV.2.1. Survie globale après traitement

Dans les recommandations issues de la conférence de consensus de l'Andem en 1995, il était précisé que la survie d'un patient traité pour un mélanome était de 74 à 80 % entre 5 et 10 ans (22).

- Les données des registres de surveillance des principaux cancers en France (35) rapportaient un taux de survie à 5 ans des patients traités pour un mélanome (tous stades confondus) de 77 % (taux standardisé sur l'âge).
- Une étude (64) évaluant la relation entre l'indice de Breslow et la survie à 5 ans après traitement rapporte un taux compris entre 45 % pour un mélanome de stade T4 avec ulcération et 95 % pour un mélanome de stade T1 sans ulcération (*tableau 10*).

Tableau 10. Relation entre la survie, le stade du mélanome et l'indice de Breslow d'après l'*American Joint Committee on Cancer*, 2004 (64) .

Stade du mélanome	Indice de Breslow (mm)	Taux de survie à 5 ans [§] (%)	
		Mélanome non ulcéré	Mélanome ulcéré
- T1	- < 1,0	- 95	- 91
- T2	- 1,0 à 2,0	- 89	- 77
- T3	- 2,0 à 4,0	- 79	- 63
- T4	- > 4,0	- 67	- 45

(§) = Données issues du suivi des patients et de l'analyse de 30 450 mélanomes. Les stades T1,T2, T3, T4 correspondent à la classification TNM (annexe 3). Dans la classification de l'AJCC (cf. annexe 3), un mélanome de stade I est T1N0M0, un mélanome de stade II est T2N0M0, un mélanome de stade III est T3N1à4M0 et un mélanome de stade IV est tous T, tous N, M1 (métastases à distance).

IV.2.2. Risque de récurrence

L'évolution et les complications sont le risque de récurrence locale, régionale ou à distance lié à la capacité de métastaser des mélanomes. Le pouvoir métastatique du mélanome est observé dès sa phase invasive, c'est-à-dire dès le franchissement par les cellules malignes de la jonction dermo-épidermique. Les récurrences peuvent survenir plus de 10 ans après le traitement du mélanome initial (*tableau 11*).

Le pourcentage de patients ayant une récurrence tardive est compris entre 0,8 et 6,6 % (65) et le risque de récurrence est corrélé à l'indice de Breslow :

- 0,7-0,8 % à 5 ans si l'indice de Breslow < 0,75 mm et 4,7 % s'il est compris entre 1,5 et 4 mm (66,67) ;
- 4 % à 10 ans si l'indice de Breslow < 1,5 mm et 6 % s'il est > 1,5 mm (68).

Tableau 11. Études sur les récurrences à long terme des mélanomes.

Auteur, année, réf.	Caractéristiques de la population	Nbre de cas et délai de récurrence	Localisation et nbre de récurrences
Avril <i>et al.</i> , 1994 (65)	- Nbre de sujets traités : NP - Période d'inclusion : NP - Âge : 25-53 ans	- 11 cas (NC) - Délai moyen : 14,4 ans (10-23 ans)	- Locale : 2 - Régionale : 4 - Viscérale : 3
Tsao <i>et al.</i> , 1997 (69)	- Nbre de sujets traités : 2 766 - Période d'inclusion : 1960-96 - Âge : 14-49 ans	- 20 cas (0,7 %) - Délai moyen : 24,1 ans (15-29 ans)	- Locale : 1 - Régionale : 7 - Viscérale : 10 - Multiple : 1
Schmid-Wendtner <i>et al.</i> , 2000 (70)	- Nbre de sujets traités : 6 298 - Période d'inclusion : 1977-98 - Âge : 23-65 ans	- 31 cas (0,5 %) - Délai moyen : 12,3 ans (10-18 ans)	- Locale : 5 - Régionale : 10 - Viscérale : 14
Leman et Mac Kie, 2003 (71)	- Nbre de sujets traités : 3 822 - Période d'inclusion : NP - Âge moyen : 54,0 ans	- 25 cas (0,9 %) - Délai moyen : 11 ans (10-19 ans)	- Locale : 4 - Régionale : 6 - Viscérale : 6 - Multiple : 8

NP = donnée non précisée ; NC = donnée non calculable.

IV.3. Complications liées au traitement.

L'exérèse chirurgicale expose aux complications potentielles de toute chirurgie dermatologique : hématome, infection, désunion de la cicatrice, dommages sur les structures sous-jacentes, mauvaise qualité esthétique de la cicatrice, trouble de la pigmentation, cicatrice hypertrophique (chéloïde). L'impact de ces complications sur la qualité de vie du patient reste à évaluer.

Une enquête prospective et anonyme réalisée en 2004 sur une période de 3 mois (72) a évalué le nombre de complications liées à la pratique de la chirurgie ambulatoire par les dermatologues. Le nombre de dermatologues participants était de 84 pour un total de 3 788 actes (le nombre de dossiers non exploitables n'était pas précisé).

- Le nombre total d'incidents liés à la chirurgie ambulatoire était de 6 % et nécessitait un traitement complémentaire dans 1 % des cas.
- Les complications anesthésiques représentaient 1,4 % des cas, à type d'hypertonie vagale dans 95 % des cas (peropératoire dans 45 % des cas, postopératoire dans 37 %).
- Les complications infectieuses représentaient 2 % des cas, à type de suppurations superficielles dans 92 % des cas (abcès profonds 5 % des cas, infection systémique 1 %).
- Les complications hémorragiques représentaient 2,7 % des cas, à type de saignement peropératoire (dans 38 % des cas), postopératoire immédiat (32 %), ou d'hématome (33 %) nécessitant 4 réinterventions (0,4 %).

IV.4. Suivi des patients

Les *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané* (61) préconisent pour le suivi des patients traités pour un mélanome non métastasé (stades I, IIA, IIB, IIC de l'AJCC^{vii}) :

- *de stade I* : un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie, une éducation du patient à l'auto-examen et aucun examen complémentaire en dehors des signes d'appel (accord professionnel) ;
- *de stade IIA et IIB* : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà, une éducation du patient à l'auto-examen et, si besoin, une échographie loco-régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois (accord

^{vii} Pour la classification, voir l'annexe 3.

professionnel), mais aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant (décision au cas par cas) ;

- *de stades I/II* : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà, une éducation du patient à l'auto-examen et, si besoin, une échographie loco-régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois (accord professionnel) ; des examens d'imagerie complémentaire peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance (leur fréquence est à adapter au cas par cas)^{viii}.

V. COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DES MÉLANOMES

V.1. Littérature disponible

Pour connaître le poids du mélanome pour la collectivité, une recherche documentaire spécifique a été réalisée sur le coût global de prise en charge des mélanomes en France et à l'étranger.

Trois études internationales répondant à nos critères de sélection ont été analysées^{ix} :

- 2 études américaines (73,74) ont évalué le coût de prise en charge annuel des patients atteints de mélanome en 1997 et 2000 ;
- 1 étude suédoise (75) a évalué en 1999 le coût total de la prise en charge des patients avec un cancer cutané (mélanome + carcinome) et le coût moyen par patient. Cette étude a été conservée car les données concernant le mélanome étaient identifiables.

En France, deux études économiques ont été recensées mais elles n'ont pas été intégrées au rapport car elles ne (76) portaient que sur une étape de la prise en charge (surveillance ou traitement).

- L'étude de Lafuma *et al.* (77) évaluait le coût du traitement d'un mélanome de stade II par l'interféron alpha à faible dose alors que la thérapeutique mise en avant dans le présent rapport concerne surtout la chirurgie. L'étude ne donnait aucun détail sur les quantités de ressources et les coûts unitaires utilisés.
- L'étude de Bassères *et al.* (78) évaluait le coût et l'efficacité de différents examens de surveillance d'un mélanome de stade I chez 528 patients suivis dans un service hospitalier de dermatologie. L'étude ne précisait pas l'année de référence des coûts (elle datait de 1995). Les quantités de ressources utilisées et les coûts unitaires des examens n'étaient pas reportés.

Au final, aucune étude économique française sur le coût direct des mélanomes pour la collectivité n'est disponible. Une telle étude nécessiterait de connaître la répartition des mélanomes par stade de gravité (en utilisant une extrapolation des données du Haut-Rhin (30) par exemple) mais également d'identifier les parcours de soins empruntés par les patients (ambulatoire ? hospitalier ? les deux ?) notamment dans la configuration actuelle du médecin traitant. Elle impliquerait également de recueillir des données à partir des bases de données hospitalières, de l'échelle nationale des coûts et de l'assurance maladie. Cette étude n'était pas envisageable dans les délais impartis pour ce rapport. Deux membres du GT ont, toutefois, initié une étude sur la prise en charge et le coût du mélanome à l'hôpital. Du fait de l'absence de données françaises, la revue de la littérature est présentée ici dans un objectif plus informatif que d'aide à la décision.

^{viii} Cette recommandation s'applique également au stade III qui n'entre pas dans le champ de cette partie du rapport.

^{ix} Pour être retenue, l'étude devait :

- évaluer le coût de la prise en charge totale et non pas uniquement l'une des catégories de coûts (tels que le diagnostic, le traitement chirurgical ou adjuvant, ou encore la surveillance et le suivi) ;
- présenter les données de coûts utilisées et leurs sources ;
- définir la perspective adoptée.

V.2. Analyse de la littérature

V.2.1. Qualité méthodologique des études

Le détail des études analysées figure en annexe 6 *tableau 31*. Globalement, la qualité méthodologique des études était satisfaisante :

- il s'agissait d'études rétrospectives mais utilisant des données issues de sources nationales ou régionales référencées ;
- les données cliniques et économiques étaient présentées en détail ;
- les coûts directs médicaux (diagnostic, traitement et suivi) étaient évalués ; comme les études étaient rétrospectives, elles raisonnaient sur la prise en charge des mélanomes déjà diagnostiqués et aucune d'entre elles n'a inclus le coût de diagnostic et de traitement des lésions mélaniques n'ayant pas conduit à un diagnostic de mélanome ;
- seule l'étude de Nilsson *et al.* (75) présentait les coûts indirects. Ces derniers étaient calculés selon l'approche du capital humain et prenaient en considération l'absentéisme et la perte de productivité.

On peut regretter qu'aucune de ces études n'ait soumis ses hypothèses et paramètres économiques à une analyse de sensibilité qui aurait pu permettre d'étudier leur transposabilité au contexte français.

V.2.2. Difficulté de transposition des résultats au contexte français

Les études analysées utilisaient des données nationales de coûts, parfois régionales, et des quantités de ressources spécifiques au système de santé du pays considéré. Ces paramètres différaient d'un pays à l'autre, de sorte que les résultats sont difficilement comparables et applicables à un autre système de santé. De manière générale, les coûts des traitements et de l'accès aux soins sont plus élevés aux États-Unis qu'en Europe. À titre d'exemple, dans l'étude de Tsao *et al.* (73), le coût de la consultation chez le médecin était de 100 US\$₁₉₉₇ (83,8 €) alors que le tarif de consultation en France varie de 20 à 27 euros selon le médecin choisi. Il est probable que les coûts de prise en charge du mélanome soient moins élevés en France.

V.2.3. Apports de la littérature internationale

Les deux études américaines (73,74) ont raisonné sur la population des cas incidents annuels. L'étude suédoise (75) a procédé à une estimation sur un an mais en incluant les cas incidents et les cas traités et/ou suivis sur la période pour un mélanome précédemment diagnostiqué. Les résultats des études en termes de coût de prise en charge différaient notamment du fait des stades de gravité retenus par les auteurs : alors que l'étude de Tsao *et al.* (73) s'est attachée à mesurer les coûts de prise en charge des patients selon les stades de gravité (I à IV), celle de Hillner *et al.* (74) ne s'est intéressée qu'aux mélanomes métastasés de stades III et IV ; Nilsson *et al.* (75) ne donnaient aucune indication sur le stade de gravité étudié.

— *Place du mélanome dans le coût total de prise en charge des affections cutanées*

L'étude suédoise de Nilsson *et al.* (75) a évalué en 2002 le coût total de prise en charge des affections cutanées (mélanomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes basocellulaires, cancers *in situ*, nævus mélanocytaires et kératoses actiniques) dans la province de Stockholm. Cette étude estimait les coûts directs médicaux (diagnostic, traitement chirurgical, traitement médicamenteux et suivi), ainsi que les coûts indirects liés à la morbidité et à la mortalité associées aux mélanomes. La population d'étude comptabilisait 26 848 patients atteints de l'une des affections cutanées, dont 2 785 personnes avec un mélanome (stade de gravité non précisé).

- Le coût global annuel de prise en charge des affections cutanées était estimé en 2002 à 162 millions de SEK (environ 16,9 millions d'euros^x), dont plus de 110 millions de SEK pour le mélanome (11,5 millions d'euros). Cela signifie que les patients avec un mélanome ne représentaient que 10 % de la population suivie pour affection cutanée mais absorbaient 70 % du coût total de prise en charge de ces affections.
- Le coût total de prise en charge du mélanome était réparti ainsi : 78 % pour les coûts indirects (absence du travail pour maladie + pertes de production liées au décès par mélanome), 20 % pour les hospitalisations et/ou les soins en ambulatoire, 2 % pour les consultations en soins primaires et la pharmacie.
- Si on rapporte le coût total du mélanome au nombre de patients avec un mélanome (n = 2 785), le coût par patient était de 39 632 SEK soit 4 132 €. Le coût par cas nouvellement diagnostiqué était méconnu.

— *Coût direct du mélanome selon le stade de gravité*

- Tsao *et al.* (73) ont présenté un modèle sur une année dans lequel les coûts de prise en charge des mélanomes nouvellement diagnostiqués étaient calculés selon le point de vue de Medicare pour l'année 1997. Les coûts incluaient le diagnostic, le traitement (exérèse chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie pour les stades avancés) et le suivi sur une année. Les résultats ont été présentés par stade de gravité ce qui permet de dégager des pistes de réflexion sur l'intérêt du diagnostic précoce. L'étude montrait que le coût annuel par patient de la prise en charge d'un mélanome de stade III ou IV était 32 fois supérieur à celui d'un mélanome de stade I (*tableau 12*). Cette différence semblait directement imputable à l'intensité des traitements en fin de vie pour les patients en stade IV. Les stades I et II représentaient 75 % des mélanomes nouvellement diagnostiqués mais ne généraient que 10 % du coût total de prise en charge alors que les mélanomes de stades III et IV représentaient 25 % des patients et généraient 90 % des coûts totaux.
- L'importance des coûts de prise en charge des mélanomes de stades III et IV a également été rapportée par Hillner *et al.* (74). Ils ont évalué rétrospectivement les coûts moyens annuels de la prise en charge d'un mélanome métastasé à partir de 100 dossiers de patients nouvellement diagnostiqués et des données de coût unitaire 1997-98 d'une institution (*University of Pittsburgh Cancer Institute*). Ces coûts incluaient les consultations, les examens d'imagerie, l'hospitalisation, le traitement du mélanome (chirurgie, immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie), le traitement des lésions métastatiques (essentiellement pulmonaires et du système nerveux central), la surveillance et les soins de fin de vie.
 - L'étude estimait le coût de prise en charge d'un mélanome de stade III ou IV à 59 440 US\$,₁₉₉₇ (49 811 €) par patient et 30 670 US\$,₁₉₉₇ (25 702 €) lorsque les coûts des protocoles expérimentaux étaient exclus (87 % des patients de l'étude étaient inclus dans un programme expérimental (immunothérapie avec ou sans chimiothérapie)).
 - Les soins hospitaliers représentaient 63 % de ce coût.
 - La différence de coûts entre l'étude de Tsao *et al.* (73) et celle de Hillner *et al.* (74) s'explique par la proportion plus importante dans l'étude de Hillner *et al.* de patients ayant recours à une chimiothérapie ou à une radiothérapie pour progression du mélanome.

^x La conversion SEK/euros a été faite au taux en vigueur au 04/11/2005 1€ = 9,5915 SEK. Cette conversion ne tient pas compte de l'actualisation des coûts entre 2002 et 2005.

Tableau 12. Résultats de l'étude de Tsao *et al.*, 1998 (73) par stade de gravité.

Stade de gravité, population concernée (% pop. totale)	Coût de prise en charge en millions de dollars US ₁₉₉₇ (% du coût total)	Coût par patient en US\$ ₁₉₉₇ /euros ^{xi}
- Stade I, 23 800 patients (54,6)	31 (5,5)	1 310/1 098
- Stade II, 9 300 patients (21,4)	31 (5,5)	3 299/2 763
- Stade III, 3 200 patients (7,3)	192 (34,0)	41 670/34 920
- Stade IV, 7 300 patients (16,7)	309 (55,0)	42 409/35 539

VI. CONCLUSION DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LE MÉLANOME

Le mélanome a pour origine la transformation maligne des mélanocytes. Les données de la littérature suggèrent que 70-80 % des mélanomes surviennent *de novo*. C'est un cancer cutané moins fréquent que les carcinomes épithéliaux, sa fréquence et son taux de létalité sont faibles par rapport aux autres types de cancer (prostate, poumon, sein). En 1995 son taux de prévalence annuel standardisé sur l'âge était en France parmi les plus bas d'Europe (il était 4-5 fois plus élevé en Suède et en Autriche). En 20 ans l'incidence a été multipliée par 3 chez l'homme et 2,4 chez la femme. Cependant entre 1988 et 1999 l'incidence des mélanomes d'épaisseur < 1 mm doublait et la proportion de mélanomes identifiés à un stade avec métastases diminuait. Ces données suggèrent que les mélanomes étaient identifiés en 2000 avant le stade métastatique. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'une dissociation entre l'évolution de la mortalité et celle de l'incidence a également été observée au cours des années. Les taux d'incidence et de mortalité, standardisés à la population mondiale, étaient respectivement estimés à 7,6 et 1,6 pour 100 000 personnes-année chez l'homme et à 9,5 et 1,1 pour 100 000 personnes-année chez la femme. Trois études économiques (non françaises) apportent un éclairage sur le coût de prise en charge des mélanomes, comparativement aux autres types d'affections cutanées ou selon le stade d'évolution de la pathologie. Elles révèlent qu'en dépit de sa faible fréquence, le mélanome génère des coûts importants (70 % des coûts totaux de prise en charge des affections cutanées en Suède) et que le coût de prise en charge augmente avec le stade de gravité de la maladie.

L'exérèse chirurgicale est le seul traitement curatif des mélanomes primitifs et elle permet d'effectuer un examen anatomo-pathologique. Une reprise d'exérèse sera réalisée pour tout mélanome confirmé par l'examen anatomo-pathologique, le plus précocement possible après la première exérèse (avis des membres du groupe de travail). Les dimensions des marges d'exérèse reposent sur la détermination de l'indice de Breslow après exérèse du mélanome et sont comprises entre 1 et 3 cm selon les recommandations françaises. La survie à 5 ans des patients varie en fonction inverse de l'épaisseur du mélanome (indice de Breslow) au moment de son exérèse et de l'existence ou non d'une ulcération : 45 % pour un mélanome de stade T4 (classification TNM) avec ulcération et 95 % pour un mélanome de stade T1 sans ulcération.

La localisation cutanée des mélanomes varie entre les femmes et hommes : prédominance au niveau du thorax pour l'homme, des membres inférieurs pour la femme. Quatre formes anatomo-cliniques principales de mélanomes ont été décrites : le mélanome à extension superficielle (ou SSM), le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral-lentigineux. Les mélanomes SSM ou mélanomes à extension superficielle représentent entre 60 et 70 % des mélanomes identifiés, les mélanomes nodulaires 4 à 18 %. Le mélanome à extension superficielle est plus

^{xi} La conversion dollars/euros a été faite au taux en vigueur au 04/11/2005 1€ = 1,1933 \$. Cette conversion ne tient pas compte de l'actualisation des coûts entre 1997 et 2005.

facilement identifiable à un stade précoce que le mélanome nodulaire car son évolution est plus lente et se fait d'abord par une phase de croissance horizontale qui précède la phase de croissance verticale. Le mélanome nodulaire a lui, d'emblée, une croissance verticale, ce qui rend difficile son diagnostic à un stade précoce.

Les facteurs de risque identifiés dans la littérature (dont le RR \geq 2) sont les suivants : antécédents personnels de brûlures solaires, peau claire, cheveux blonds ou roux, éphélides en grand nombre, peau de phototype I, antécédent personnel ou familial de mélanome, nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance), nævus atypiques ($n \geq 2$), grand nombre de lésions mélanocytaires ($n \geq 40$). Les études publiées sur l'exposition aux UV-A artificiels (lampes à bronzer, PUVA-thérapie) ont des résultats contradictoires qui ne permettent pas de conclure sur les risques de cette exposition.

PERFORMANCE DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES

L'identification d'un mélanome est réalisée par l'examen clinique de la peau du patient en s'aidant ou non de la dermoscopie. La dernière étape qui vient confirmer le diagnostic est l'examen anatomo-pathologique. La photographie et la vidéomicroscopie assistée par ordinateur ne sont pas des techniques de confirmation diagnostique. Elles ont un intérêt en prévention secondaire chez les sujets à risque de développer un mélanome ou en prévention tertiaire chez les sujets ayant été traités pour un cancer cutané.

I. EXAMEN CLINIQUE

I.1. Objectif

L'examen clinique a deux objectifs principaux :

- identifier toute lésion cutanée pouvant faire évoquer un mélanome et toute lésion cutanée pouvant être susceptible d'évoluer vers un mélanome. Cet examen doit être sensible pour ne pas méconnaître de lésions suspectes. Il doit être le plus spécifique possible pour ne pas alerter à tort le patient et pratiquer l'exérèse inutile de lésions bénignes ;
- évaluer les facteurs de risque du patient.

I.2. Principe général

Le médecin doit s'imposer des conditions d'examen clinique rigoureuses, le patient devant être examiné dans une pièce bien éclairée, de préférence à la lumière du jour. L'examen clinique est effectué sur l'ensemble du revêtement cutané du patient (sans oublier les plis et les espaces interdigitaux) et nécessite donc un déshabillage complet de ce dernier. Il faut donc obtenir du patient sa coopération et sa confiance. Les éléments pris en compte seront : le nombre et la forme des lésions mélanocytaires, leur disposition, leur topographie, leur distribution et leur étendue.

I.3. Démarche analytique visuelle

I.3.1. Règle ABCDE

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit la règle ABCDE décrite par Friedman *et al.* (79) en 1985 et modifiée par Thomas *et al.* en 1998 (80). L'acronyme ABCDE signifie : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D = diamètre ; E = évolutivité. Une lésion susceptible d'être un mélanome est :

- une lésion asymétrique (critère A) ;
- avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante (critère B) ;
- de couleur inhomogène, toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées (critère C). Des zones blanches où le pigment a disparu, des zones rouges inflammatoires ou des zones cicatricielles qui apparaissent bleutées peuvent également être observées ;
- de diamètre > 6 mm (critère D) ;
- évolutive dans sa taille (la lésion s'élargit), sa couleur ou son épaisseur (critère E).

Les membres du groupe de travail précisent que les dermatologues français utilisent de manière consensuelle la règle abécédaire.

I.3.2. Liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow

Une règle, dérivée de la règle ABCDE, dite « règle des 7 points du groupe de Glasgow » a été publiée en 1989 par Mackie (81). Cette règle prend en compte 3 critères majeurs, 4 critères mineurs, et donne une place prépondérante au concept d'évolution (82).

- Les critères majeurs sont les suivants : 1) changement de taille dans une lésion connue ou croissance d'une nouvelle lésion ; 2) changement dans la forme de la lésion ; 3) changement dans la couleur de la lésion.
- Les critères mineurs sont les suivants : 1) plus grand diamètre ≥ 7 mm ; 2) inflammation ; 3) présence d'une ulcération ou d'un saignement ; 4) changement dans la sensibilité de la lésion.

I.4. Démarche cognitive visuelle

Cette méthode est fondée sur deux processus complémentaires : un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard ».

- La reconnaissance globale de l'image fait appel à un processus cognitif spontané qui permet à partir d'une formation par l'image (photos de nævus communs et/ou atypiques et photos de mélanomes) d'élaborer un modèle de reconnaissance visuelle.
- Le principe du « vilain petit canard » part du postulat que chez un sujet donné, les nævus ont un aspect clinique (forme, couleur, épaisseur) homogène. De ce fait, une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient (83).

Gachon-Buffet (84) a analysé, dans une étude prospective réalisée par questionnaire, les décisions diagnostiques prises par 135 dermatologues français (libéraux et hospitaliers) et la méthode qu'ils avaient utilisée pour identifier les mélanomes au sein d'un total de 4 036 lésions mélanocytaires (reconnaissance globale de la lésion, utilisation de la règle ABCDE, diagnostic différentiel ou signe du « vilain petit canard »). L'analyse des résultats montrait que l'évaluation du caractère malin d'une lésion mélanocytaire était davantage fondée sur une démarche cognitive (impression de malignité sur l'aspect morphologique comparativement aux autres nævus) que sur des critères analytiques comme la règle ABCDE.

I.5. Performance de l'examen clinique

I.5.1. Littérature disponible

Huit études ayant évalué la performance de l'examen clinique ont été identifiées par la recherche documentaire :

- 3 études rétrospectives (80,82,85) incluant des sujets ayant été traités (entre 1992 et 2000) pour un mélanome ($n = 234$ à 748) ou ayant une lésion mélanocytaire bénigne ($n = 680$) ont évalué isolément la performance de la règle ABCDE (80,85) ou celle de la liste des 7 points du groupe de Glasgow (82) ;
- 2 études ont comparé les performances de la règle ABCDE et de la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow (86,87) ;
- 1 étude prospective (84) a analysé la méthode diagnostique utilisée par les dermatologues français (libéraux + hospitaliers, $n = 135$) pour identifier un mélanome au sein d'un total de 4 036 lésions mélanocytaires (incluant 4 % de mélanomes) ;
- 2 études randomisées ont évalué l'influence de la formation sur la performance diagnostique :

- la première comparait la performance diagnostique de 80 médecins généralistes exerçant en centre d'exams de santé et randomisés en 2 groupes : un groupe ayant reçu une formation au diagnostic du mélanome et l'autre ne recevant aucune formation spécifique (13-15). Le critère d'évaluation était le nombre de cancers cutanés identifiés et le nombre de patients adressés à un confrère dermatologue (31 169 sujets âgés en moyenne de 50 ± 11 ans ont été examinés, pour lesquels 26 lésions malignes et 11 mélanomes ont été identifiés),
- la seconde (88) comparait la performance diagnostique de l'auto-examen réalisé par 255 sujets randomisés en 4 groupes : 1) absence de formation, 2) formation par la règle ABCD (le critère E n'étant pas utilisé dans cette étude), 3) formation à la reconnaissance globale de l'image, 4) formation à la reconnaissance globale de l'image complétée d'une information didactique. Le critère de jugement était la capacité à reconnaître un mélanome au sein de 40 photographies de lésions mélanocytaires (10 mélanomes et 30 nævus et/ou kératoses séborrhéiques). Pour ce faire, les réponses des sujets de chacun des groupes avant puis après la formation étaient comparées.

I.5.2. Analyse des données

- L'utilisation des critères ABCDE de manière isolée était peu performante (*tableau 13*), en dehors du critère E qui avait une sensibilité et une spécificité élevées (80,84) et du critère D qui avait une sensibilité élevée mais une spécificité médiocre (80). Le critère E était pertinent (85) pour les mélanomes de petit diamètre (il était validé pour 45 % des mélanomes de diamètre < 6 mm).
- L'association de plusieurs critères de la règle ABCDE augmentait la spécificité du diagnostic et diminuait la sensibilité (80). Le nombre de critères validés était significativement plus élevé entre une lésion mélanocytaire bénigne et un mélanome (1,2 *versus* 3,5 ; $p < 0,001$) et entre un nævus commun et un nævus atypique (1,2 *versus* 3,6 ; $p < 0,001$).
- La sensibilité de la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow était élevée (82). Sa spécificité était médiocre (86). Seul le critère de diamètre (> 7 mm) était validé pour 90 % des mélanomes. Le nombre de faux négatifs (*tableau 14*) diminuait avec le nombre de critères majeurs validés (augmentation de la spécificité diagnostique) et augmentait avec le nombre de critères mineurs validés (diminution de la sensibilité).
- La liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow était plus sensible (86,87) et plus spécifique (87) que la règle ABCDE (*tableau 15*), y compris chez les médecins peu expérimentés (87).
- L'étude de Gachon-Buffet (84) montrait qu'une exérèse des lésions mélanocytaires était pratiquée pour des raisons médicales (lésion suspecte) dans 30 % des cas et des raisons non médicales (gêne esthétique ou fonctionnelle, besoin de rassurer le patient) dans 70 % des cas. Les dermatologues utilisaient l'ensemble des méthodes pour diagnostiquer un mélanome, mais l'analyse multivariée mettait en évidence que la démarche cognitive était utilisée en première intention (impression de malignité sur l'aspect morphologique comparativement aux autres nævus / $OR = 3,5$; $IC_{95\%} = 2,2-5,6$; $p < 0,001$). La sensibilité de leur démarche diagnostique était médiocre ($Se = 0,39$ / faux négatifs = 61 %) lorsque les dermatologues avaient une impression de certitude diagnostique. Si l'exérèse de toute lésion suspecte améliorait la sensibilité diagnostique ($Se = 0,95$), 5 % des mélanomes restaient non identifiés et 12 nævus pour 4 mélanomes étaient enlevés à tort (faux positifs).
- La formation et/ou l'expérience professionnelle amélioraient la performance diagnostique (13-15,89,90). Le taux de diagnostics corrects était de 80 % pour un

dermatologue ayant plus de 10 ans d'expérience et de 56 % s'il avait 2 ans d'expérience (89).

- Une étude multicentrique menée auprès de médecins exerçant en centre d'examens de santé (13-15) montrait que les médecins généralistes ayant reçu une formation à l'identification des mélanomes adressaient 5,6 fois plus souvent leurs patients à un dermatologue (934 *versus* 166 ; $p < 0,00001$) et identifiaient 3 fois plus de lésions malignes (302 *versus* 91 ; $p < 0,007$) que les médecins non formés. Au total 10 mélanomes ont été identifiés chez les patients adressés au dermatologue par les médecins généralistes formés *versus* 1 pour les médecins non formés. L'étude de Girardi *et al.* (91) montrait que les trois méthodes d'éducation des patients avaient une sensibilité élevée et comparable avant et après la formation (comprise entre 0,80 et 0,85). La spécificité des trois méthodes était comparable avant la formation (comprise entre 0,62 et 0,65) mais après la formation les méthodes de reconnaissance globale de l'image avaient une spécificité significativement supérieure à la règle ABCD (0,75-0,81 *versus* 0,56 ; $p < 0,001$). Le pourcentage de diagnostics corrects était significativement augmenté par la formation pour les méthodes de reconnaissance globale de l'image (augmentation de 19 à 28 % ; $p < 0,001$) et diminuait de 7 % pour la méthode ABCD.

Tableau 13. Performance de la règle abécédaire en fonction du type et du nombre de critères validés d'après Thomas *et al.*, 1998 (80).

Type de critère	Performance		Nombre de critères	Performance	
	Sensibilité	Spécificité		Sensibilité	Spécificité
A	0,57	0,72	1	0,97	0,36
B	0,57	0,71	2	0,89	0,65
C	0,65	0,59	3	0,65	0,80
D	0,90	0,63	4	0,54	0,93
E	0,84	0,90	5	0,43	1,00

Tableau 14. Taux de faux négatifs en fonction du nombre de critères validés (majeurs ou mineurs) de la liste des 7 points du groupe de Glasgow d'après Osborne *et al.*, 1999 (82).

Type de critère	Nombre de critères validés				
	0	1	2	3	4
- Majeur	0,72	0,48	0,15	0,06	-
- Mineur	0,30	0,17	0,21	0,26	0,43

Tableau 15. Comparaison de la performance diagnostique de la règle ABCDE et de la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow.

Auteur, année, réf.	Gpe contrôle	Nbre de mélanomes	Performance diagnostique	Règle ABCDE	Liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow
HealSmith <i>et al.</i> , 1994 (86)	100 lésions bénignes	65	Sensibilité Spécificité	0,92 [0,82-0,96]* NP	1 [0,94-1]* 0,37 [0,28-0,46]*
Argenziano <i>et al.</i> , 1998 (87)	225 nævus atypiques	117	Sensibilité Spécificité	0,85 0,66	0,95 0,75

NP = données non précisées ; * = les résultats sont exprimés en pourcentage [intervalle de confiance à 95 %].

I.6. Limites de l'examen clinique

I.6.1. Difficultés d'identification des mélanomes à un stade précoce

L'objectif du diagnostic précoce est d'identifier un mélanome le plus tôt possible par rapport à sa phase d'évolution, lorsqu'il est peu épais (indice de Breslow < 1 mm) et dans l'idéal encore au stade de mélanome *in situ* (phase intra-épidermique).

- Le mélanome à extension superficielle est plus facilement identifiable à un stade précoce que le mélanome nodulaire, du fait de son évolution plus lente.
- Les aspects caractéristiques du mélanome ne sont souvent perceptibles à l'œil nu qu'à partir du moment où le mélanome a atteint un certain diamètre.
- Aucune étude évaluant le stade d'évolution d'un mélanome en fonction du diamètre de la lésion n'ayant été identifiée par la recherche documentaire, il n'est pas possible, en 2006, de supposer qu'au-dessous d'un certain diamètre un mélanome sera strictement intra-épidermique.

I.6.2. Difficultés d'utilisation des tests diagnostiques

L'examen clinique est rendu difficile dans certains cas particuliers car :

- la règle abécédaire et la liste des 7 points du groupe de Glasgow ne s'appliquent qu'au diagnostic des mélanomes à extension superficielle si ceux-ci ont une taille > 6 mm (distinguer une polychromie et des contours polycycliques est plus facile sur une lésion de 6 mm de diamètre que sur une lésion de plus petit diamètre) ;
- les formes nodulaires (15 % des mélanomes) ne rentrent pas dans le champ d'application de la règle ABCDE car ils se présentent cliniquement de façon très différente des mélanomes à extension superficielle (92) ;
- chez les patients ayant un grand nombre de nævus ou des nævus atypiques, le praticien doit repérer la lésion pigmentée qui s'avère très différente des autres cliniquement (93). La croissance rapide d'une lésion pigmentée doit attirer l'attention du praticien (critère E de la règle ABCDE). Elle peut être appréciée par l'interrogatoire du patient.

I.6.3. Diagnostic différentiel

- Les nævus pigmentaires (ou nævus communs) peuvent poser un diagnostic différentiel avec le mélanome, soit lorsqu'ils sont *atypiques**, soit lorsque le mélanome se développe sur un nævus préexistant.
- La kératose séborrhéique, le carcinome basocellulaire « tatoué », l'histiocytofibrome pigmenté, l'angiome thrombosé font partie des lésions pour lesquelles il peut y avoir confusion avec un mélanome.
- Les formes de mélanome non pigmenté sont de diagnostic difficile car elles évoquent pour le clinicien d'autres types de lésions comme un botriomycome ou une maladie de Bowen (94) ; seule l'histologie permet de trancher.
- Le mélanome de Dubreuilh peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une kératose actinique pigmentée. La dermoscopie apporte des éléments d'orientation. Une biopsie peut être nécessaire pour affirmer le diagnostic.
- Le mélanome acral-lentigineux unguéal doit être différencié des lésions mélanocytaires bénignes comme les bandes pigmentées congénitales ou ethniques, un nævus pigmentaire en bande, un hématome sous-unguéal. La dermoscopie peut, dans ce cas, apporter une aide diagnostique (95).

II. DERMOSCOPIE

II.1. Principe général

En développement depuis une trentaine d'années, la dermoscopie est une technique de microscopie de surface (ou « microscopie en épiluminescence ») qui permet l'observation des structures pigmentaires internes de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et des premières couches du derme. Le principe de fonctionnement de la dermoscopie est détaillé en annexe 7. La lumière produite par le dermoscope est absorbée par les différents pigments de la peau (mélanine, hémoglobine des vaisseaux et hémossidérine) et l'image obtenue résulte de la distribution et de l'architecture de ces derniers dans l'épiderme et le derme.

II.2. Caractéristiques techniques

Les données présentées dans ce paragraphe sont issues des sites Internet et des notices techniques des fabricants et/ou distributeurs de dermoscopes en France.

II.2.1. Descriptif technique

Le dermoscope est constitué d'une lentille grossissante et d'une source de lumière. Ces deux éléments sont intégrés dans un seul appareil facile à manipuler. La lame de verre de la lentille aplanit la surface cutanée et un liquide de contact renforce la qualité du lien optique entre la lame et la surface de la peau. La lumière peut parvenir jusqu'à la jonction dermo-épidermique et même au-delà si la peau du patient est peu pigmentée (annexe 7).

II.2.2. Évolutions technologiques

Le dermoscope est un équipement optique simple, qui ne fait pas directement l'objet d'évolutions technologiques. Ce sont les systèmes de capture et de traitement d'image associés au dermoscope qui sont actuellement en évolution.

II.2.3. Formation à l'utilisation

Tous les distributeurs de dermoscopes indiquent que le temps de prise en main et de formation à l'utilisation est bref (15-30 min) mais que l'acquisition de la compétence pour interpréter les images dermoscopiques est longue et nécessite une formation du praticien à la sémiologie spécifique de ces images.

II.2.4. Coût d'achat de l'appareil et état du marché

Cinq modèles de dermoscopes sont disponibles sur le marché français en 2005 (*tableau 32, annexe 7*) ; les caractéristiques techniques varient en ce qui concerne la source de lumière (diodes électroluminescentes, halogène, xénon), le diamètre de la zone cutanée examinée (8 à 25 mm), la possibilité d'adapter ou non un appareil photographique. Quatre fabricants sont allemands, le cinquième est autrichien. Le coût d'achat d'un dermoscope est compris entre 209 et 960 euros TTC.

II.3. Sémiologie et algorithmes diagnostiques

La traduction française des termes anglo-saxons utilisés dans le texte ci-après est celle adoptée par Braun et al. (96) et utilisée par l'ensemble des dermatologues francophones.

II.3.1. Sémiologie des images dermoscopiques

La sémiologie des images dermoscopiques est basée sur l'analyse de la distribution et de l'architecture de la mélanine dans l'épiderme et le derme, non visibles à l'œil nu (96-98), ainsi que sur l'analyse de la disposition et de l'aspect des vaisseaux capillaires cutanés. Elle n'est pas, en 2005, définitivement arrêtée. Les critères morphologiques pris en compte pour l'analyse de l'image dermoscopique sont (99) : l'aspect général de la lésion (couleur et forme), la texture du réseau pigmentaire, les caractéristiques morphologiques du contour de la lésion (asymétrie), la présence d'éléments spécifiques (pseudopodes, stries radiales). Un descriptif de la sémiologie des images dermoscopiques est détaillé en annexe 7, *tableau 33*.

II.3.2. Algorithmes diagnostiques

L'algorithme diagnostique se décompose en deux étapes successives.

Étape 1 : la première étape a pour objet de différencier les lésions mélanocytaires des lésions non mélanocytaires (*tableau 16*). Si aucun critère permettant d'éliminer une lésion mélanocytaire n'a été validé, la lésion est d'office considérée comme étant mélanocytaire même si elle n'a pas les caractéristiques dermoscopiques pathognomoniques (98,100).

Étape 2 : la seconde étape a pour objet d'identifier, au sein des lésions mélanocytaires, celles qui sont malignes. Elle s'appuie sur l'un des 4 algorithmes suivants : l'analyse des patrons (101,102), le score de la règle ABCD dermoscopique (102-104), le score de la liste italienne en 7 points (87), la méthode de Menzies (105).

Tableau 16. Algorithme diagnostique pour distinguer une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire adapté de Stolz *et al.*, 2003 (98) et Marghoob *et al.*, 2004 (100)

La présence d'une ou de plusieurs caractéristiques morphologiques	...est évocatrice d'un(e)
- Réseau pigmentaire, globules bruns agrégés, pseudopodes ou courants radiaires, pigmentation bleue homogène, ou architecture parallèle (lésions palmo-plantaires)	- Lésion mélanocytaire
- Pseudo-kystes cornés ou pseudo-comédons ou structure cérébriforme ou aspect de dermatoglyphes	- Kératose séborrhéique
- Lagunes ou aires rouge-bleu	- Hémangiome
- Structures digitiformes ou télangiectasies arborescentes, ou structures en roue dentée ou nids ovoïdes, ou multiples globules gris-bleu, ou ulcération	- Carcinome basocellulaire

II.4. Performance de la dermoscopie

II.4.1. Littérature disponible

- La validité et la reproductibilité des différents algorithmes diagnostiques utilisés pour interpréter les images dermoscopiques ont été évaluées lors d'une conférence de consensus organisée en 2000 sur Internet (*Consensus Net Meeting on Dermoscopy*) et discutées en congrès en 2001 et 2002 (106).
- Deux méta-analyses ont été identifiées par la recherche documentaire : Bafounta *et al.* (107) et Kittler *et al.* (108). Les 8 études sélectionnées (sur les 672 études publiées entre 1993 et 2000) par Bafounta *et al.* (107), sur la base de critères d'inclusion^{xii} et d'exclusion^{xiii}, étaient également analysées dans la méta-analyse de

^{xii} Critères d'inclusion (107,108) : analyse des lésions par l'un des 4 algorithmes ou d'autres méthodes de score ou d'analyse multicritères, précision du mode de présentation de la lésion (image ou examen clinique), indépendance du diagnostic clinique par rapport à l'examen anatomo-pathologique et à la méthode diagnostique (consensus d'experts ou décision individuelle).

Kittler *et al.* (108). La méta-analyse de Kittler *et al.* (108) a retenu 27 études (*tableau 34*, annexe 8) sur les 157 publiées entre 1987 et 2000 (soit 17 %) :

- treize études analysées dans cette méta-analyse comparaient la performance de la dermoscopie et celle de l'examen clinique (109-121). *La dermoscopie étant à l'usage (quasi) exclusif du dermatologue, sa performance a été évaluée et comparée à celle de l'examen clinique réalisé par un dermatologue ;*
- six études évaluaient la performance diagnostique de la dermoscopie en fonction du niveau d'expérience du dermatologue (87,102,110,116,122,123).

II.4.2. Critiques méthodologiques des études identifiées

- Les études identifiées par la recherche documentaire ne distinguent pas toujours de manière explicite la dermoscopie et la vidéomicroscopie : les termes *dermatoscopy*, *dermoscopy*, *videomicroscopy*, *epiluminescence microscopy*, ou *surface microscopy* pouvant désigner indifféremment l'une ou l'autre de ces deux techniques.
- Toutes les études sélectionnées sur la dermoscopie ont été menées dans des centres spécialisés dans la recherche clinique. La performance intrinsèque de la dermoscopie en cabinet de ville n'a pas été évaluée et demeure inconnue.
- Pour l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse de Kittler *et al.* (108), les mélanomes étudiés étaient de faible épaisseur (indice de Breslow médian = 0,76 mm).
- Les comparaisons statistiques entre la dermoscopie et l'examen clinique n'étaient réalisées que dans 5 études (109,113,116,118,120) sur les 13 incluses par Kittler *et al.* (108).

II.4.3. Analyse des données

Performance en fonction de l'algorithme utilisé

Les images dermoscopiques de 128 lésions (33 mélanomes, 70 lésions mélanocytaires bénignes, 10 carcinomes basocellulaires et 15 lésions pigmentées non mélanocytaires) sélectionnées par un panel de 6 médecins anatomo-pathologistes (après examen anatomo-pathologique) ont été analysées par 40 médecins expérimentés (106). La première étape du diagnostic différentiel entre les lésions mélanocytaires et les lésions non mélanocytaires avait une bonne performance (Se = 0,95 / Spe = 0,90). La seconde étape du diagnostic différentiel entre une lésion mélanocytaire maligne et une lésion mélanocytaire bénigne avait une performance qui variait avec l'algorithme utilisé, l'analyse des patrons ayant la meilleure performance (Se = 0,84 / Spe = 0,83). En ce qui concerne les 3 autres algorithmes, la sensibilité était comprise entre 0,83 et 0,85 et la spécificité entre 0,70 et 0,72. Les auteurs concluaient que, dans les conditions d'expérimentation propres à cette étude, l'utilisation de la dermoscopie permettrait d'éviter l'excision de presque la moitié des tumeurs bénignes.

Performance par comparaison à l'examen clinique

La dermoscopie avait une sensibilité et une spécificité variables, significativement supérieures à celles de l'examen clinique dans 2 (116,120) des 5 études pour lesquelles une comparaison statistique avait été réalisée (*tableau 17*). Dans l'étude de Stanganelli *et al.* (120) la sensibilité de la dermoscopie était supérieure à celle de l'examen clinique pour les mélanomes d'épaisseur < 0,76 mm. Kittler *et al.* (108) concluaient que l'utilisation d'un dermoscope par le praticien permettait d'améliorer l'exactitude diagnostique de 49 % (p = 0,001) par comparaison à l'examen clinique seul.

^{xiii} Critères d'exclusion (107) : évaluation de la performance à partir d'un seul type de lésion, absence de comparaison de la performance de la dermoscopie avec celle de l'examen clinique.

Performance en fonction de l'expérience du praticien

L'examen dermoscopique avait une exactitude diagnostique^{xiv} supérieure à l'examen clinique lorsqu'il était réalisé par un médecin formé à l'usage de cette technique ($p = 0,01$ pour le modèle multivarié, $p = 0,001$ pour le modèle univarié), notamment pour l'analyse des patrons ou la liste italienne en 7 points ($p = 0,02$). Aucune influence n'était observée lorsque le score de la règle ABCD dermoscopique était utilisé. Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre la performance diagnostique de la dermoscopie utilisée par un médecin non expérimenté et l'examen clinique (108).

II.5. Limites de la dermoscopie

- La dermoscopie nécessite une formation des praticiens à son utilisation et à l'interprétation des images dermoscopiques.
- En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle. Elle ne modifie donc pas, dans ce cas particulier, la pratique thérapeutique.
- Le diagnostic des tumeurs pigmentées nodulaires ou purement dermiques demeure difficile avec la dermoscopie dont le domaine de visualisation s'étend essentiellement jusqu'au derme papillaire.
- Des images artéfactuelles peuvent être liées à la présence de poils, de bulles d'air, de zones d'ombre, de zones de réflexion (124).

Tableau 17. Performance de la dermoscopie adaptée de Kittler *et al.*, 2002 (108) et Bafounta *et al.*, 2001 (107).

Auteur, année réf.	Dermoscopie	Examen clinique	Significativité
<u>Sensibilité</u>			
- Kittler <i>et al.</i> , 2002 (108)	0,68-0,96*	0,42-0,94*	- Différence statistiquement significative ($p < 0,05$) dans 2 études (116,120). - Différence non significative dans 3 études (109,113,118).
- Bafounta <i>et al.</i> , 2001 (107)	0,75-0,96*	0,50-0,94*	- La significativité n'était pas calculée pour les 8 autres études.
<u>Spécificité</u>			
- Kittler <i>et al.</i> , 2002 (108)	0,58-1*	0,54-0,99*	- Différence statistiquement significative ($p < 0,05$) dans 3 études (109,116,120). - Différence non significative dans 2 études (113,118).
- Bafounta <i>et al.</i> , 2001 (107)	0,79-0,98*	0,55-0,89*	- La significativité n'était pas calculée pour les 8 autres études.

* = les résultats présentés correspondent aux valeurs les plus faibles et les plus élevées de sensibilité et de spécificité calculées pour chacune des études incluses dans la méta-analyse.

III. RECOMMANDATIONS SUR LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES**III.1. Littérature disponible**

La recherche documentaire a identifié 9 recommandations publiées entre 1992 et 2004 émanant d'agences, de sociétés savantes ou d'instituts sur la stratégie diagnostique du mélanome (*tableau 18*) : 4 recommandations américaines (2-5), 2 françaises (6,7), 1 australienne (8), 1 écossaise (10) et 1 anglaise (62).

^{xiv} L'exactitude diagnostique est calculée de la manière suivante : [vrais positifs]/[vrais positifs + faux positifs + faux négatifs].

III.2. Recommandations en ce qui concerne l'examen clinique

Place de l'examen clinique

Les recommandations américaines (2-5) et australiennes (8) s'accordent sur la nécessité de réaliser un examen clinique complet de la peau (*tableau 18*).

Choix du test diagnostique clinique

Les recommandations américaines (2-5) et australiennes (8) ne précisent pas la méthode diagnostique à utiliser (critères abécédaires cliniques, liste des 7 points du groupe de Glasgow). Les recommandations françaises (6) et écossaises (10) recommandent indifféremment le recours aux critères abécédaires cliniques ou à la liste des 7 points du groupe de Glasgow. Les recommandations anglaises (62) préconisent pour les médecins généralistes la liste des 7 points du groupe de Glasgow (*tableau 18*).

III.3. Recommandations en ce qui concerne la dermoscopie

Les recommandations françaises (6), écossaises (10) et australiennes (8) ne recommandent pas l'usage de la dermoscopie en routine pour le diagnostic des mélanomes. Le recours possible au dermoscope pour affiner l'examen clinique doit être réservé à des médecins formés à son usage. La pertinence d'utilisation de cette méthode diagnostique en fonction du type de professionnels n'a été discutée dans aucune des recommandations (*tableau 18*).

Tableau 18. Recommandations françaises et internationales sur les examens diagnostiques.

Recommandations (pays, éditeur, année, référence)	Examen cutané complet*	Critères abécédaires cliniques	Liste des 7 points du groupe de Glasgow	Dermoscopie
France : FNCLCC, 1998 (6)/FNCLCC, 2000 (7)	-	R [avis d'experts]	R [avis d'experts]	NR en routine [avis d'experts]
Écosse : SIGN, 2003 (10)	-	R [grade D]	R [grade D]	R avec formation [grade D] NR en routine [avis d'experts]
Royaume-Uni : Roberts <i>et al.</i> , 2002 (62)	-	NR [avis d'experts]	R [avis d'experts]	
Australie : NHMRC, 1999 (8)	-	-	-	R avec formation [avis d'experts] NR en routine [avis d'experts]
États-Unis : ACOG, 2003 (2)/ACPM, 1998 (3)/US-PSTF, 1996 (4)/NIH, 1992 (5)	R [avis d'experts]	-	-	-

* = la recommandation ne spécifie aucune méthode particulière à utiliser pour faire l'examen de la peau, ni à quel type de médecin elle s'adresse ; R = recommandé ; NR = non recommandé ; FNCLCC = Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ; NHMRC = *National Health and Medical Research Council* ; ACOG = *American College of Obstetricians and Gynecologists* ; ACPM = *American College of Preventive Medicine* ; US-PSTF = *US Preventive Services Task Force* ; NIH = *National Institute of Health* ; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*.

IV. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

IV.1. Principe général

L'examen anatomo-pathologique est le test de confirmation du diagnostic de mélanome. Cependant, la performance de cet examen dépend de l'expérience du pathologiste, de

la qualité du matériel d'exérèse et de la technique de préparation et d'étude du prélèvement. Un rappel de la méthode d'exérèse, de fixation et de conservation de la pièce d'exérèse est présenté en annexe 9.

IV.2. Performance de l'examen anatomo-pathologique

IV.2.1. Littérature disponible

- La recherche documentaire a identifié une étude belge (125) ayant évalué la performance de l'examen anatomo-pathologique réalisé par 20 anatomo-pathologistes. La sensibilité et la spécificité de l'examen anatomo-pathologique étaient comparées soit au diagnostic clinique de dermatologues hospitaliers soit à l'avis d'un groupe d'experts. Afin d'évaluer la performance de l'examen anatomo-pathologique dans le cadre de la pratique courante, il n'y avait eu aucune concertation préalable entre les anatomo-pathologistes inclus dans l'étude quant aux critères anatomo-pathologiques à prendre en compte.
- La concordance du diagnostic anatomo-pathologique entre médecins anatomo-pathologistes a fait l'objet de 7 études publiées après 1990 (126-132). Seules les études américaines de Farmer *et al.* (132) et de Piepkorn *et al.* (131) ont été retenues pour leur qualité méthodologique. Les médecins anatomo-pathologistes inclus dans ces études devaient classer des coupes histologiques en lésion mélanocytaire bénigne, lésion mélanocytaire maligne et lésion intermédiaire ou douteuse. Ces études avaient les critères d'inclusion suivants :
 - l'examen anatomo-pathologique était réalisé par un médecin anatomo-pathologiste dont la stratégie diagnostique s'apparentait à la pratique courante ;
 - le simple aveugle et le diagnostic anatomo-pathologique ne reposaient pas sur une liste de critères préalablement définie par un panel d'experts ;
 - pour chaque lésion mélanocytaire un examen anatomo-pathologique devait être pratiqué par tous les anatomo-pathologistes sur la même pièce d'exérèse.
- Les études non retenues avaient une méthodologie de qualité insuffisante à l'origine de biais dans l'interprétation des résultats :
 - les médecins inclus étaient issus d'un même hôpital ;
 - les lésions sélectionnées provenaient du même hôpital que les médecins inclus dans l'étude ;
 - une réunion préalable avec les médecins inclus dans l'étude était mise en place pour s'accorder sur les critères anatomo-pathologiques à prendre en compte ; l'hétérogénéité des pratiques courantes ne pouvait pas être évaluée.

IV.2.2. Analyse des données

L'étude de Brochez *et al.* (125) incluait l'analyse de 62 lésions parmi lesquelles 11 lésions étaient des mélanomes : 9 mélanomes invasifs, 1 mélanome *in situ* et 1 mélanome métastasé. Les auteurs concluaient qu'il y avait une tendance à la surestimation du diagnostic de mélanome, notamment pour les mélanomes peu épais.

- La sensibilité était évaluée à 0,87 (valeurs extrêmes : 0,55-1), elle était plus élevée pour des lésions ayant un indice de Breslow > 1 mm (0,97 versus 0,83 ; p = 0,005).
- La spécificité était évaluée à 0,94 (valeurs extrêmes : 0,83-1).
- Les valeurs prédictives positive et négative étaient, respectivement, 0,75 et 0,97.
- La différence dans l'évaluation de l'épaisseur de la tumeur était de 0,09 mm entre anatomo-pathologistes et experts. Il en résultait que dans 12 % des cas, l'approche thérapeutique consécutive à la mesure de l'épaisseur du mélanome aurait été différente.
- Pour 9 % (3/35) des mélanomes, les médecins ne s'accordaient pas sur la présence d'une ulcération.

- Pour 49 % des mélanomes et 24 % des lésions non mélanocytaires, les anatomo-pathologistes auraient souhaité demander l'avis d'un collègue ou consulter un référentiel.
- Pour 49 % des mélanomes et 12 % des lésions non mélanocytaires, les anatomo-pathologistes auraient souhaité réaliser un examen immuno-histochimique.

Une discordance diagnostique (*tableau 19*) était observée entre les anatomo-pathologistes pour en moyenne 38 % des lésions mélanocytaires analysées dans l'étude de Farmer *et al.* (132) et 34 % dans l'étude de Piepkorn *et al.* (131). Les discordances interobservateurs rapportées pour l'examen histopathologique étaient liées à l'analyse de lésions mélanocytaires « difficiles » (tumeurs de Spitz, naevus atypiques).

Tableau 19. Performance de l'examen anatomo-pathologique.

Auteur, année, réf.	Descriptif de l'étude	Évaluation du degré de concordance [§] (coefficient statistique de concordance kappa*)
Farmer <i>et al.</i> , 1996 (132)	- 8 anatomo-pathologistes. - 37 pièces d'exérèse. - Étude en aveugle avec randomisation des lames.	- Concordance modérée (k= 0,50) - Dans 35 % des cas l'ensemble des anatomo-pathologistes était en accord, dans 27 % des cas il y avait désaccord d'1 anatomo-pathologiste et dans 38 % des cas il y avait désaccord de 2 anatomo-pathologistes.
Piepkorn <i>et al.</i> , 1994 (131)	- 6 anatomo-pathologistes. - 149 pièces d'exérèse. - 77 patients + 31 sujets témoins.	- 85 % de concordance entre les différents échantillons d'une même lésion (k = 0,71). - 78 % de concordance entre les différentes analyses d'un même échantillon (k = 0,63). - 56 % de concordance entre les différents anatomo-pathologistes (k = 0,34).

§ = pour évaluer la concordance diagnostique, les médecins anatomo-pathologistes devaient classer des coupes histologiques en lésion mélanocytaire bénigne, lésion mélanocytaire maligne et lésion intermédiaire ou douteuse ; * = le degré de concordance est mesuré par le coefficient kappa (k) dont la valeur indique la qualité de cette concordance (133) : mauvaise si $0 < k < 0,20$; faible si $0,21 < k < 0,40$; moyenne si $0,41 < k < 0,60$; bonne si $0,61 < k < 0,80$; excellente si $0,81 < k < 1$.

V. CONCLUSION SUR LA PERFORMANCE DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES

L'examen clinique diagnostique du mélanome fait appel à trois méthodes : deux méthodes analytiques visuelles (règle ABCDE, liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow) et une méthode cognitive visuelle.

- Selon la règle ABCDE, une lésion susceptible d'être un mélanome est : une lésion asymétrique (critère A) ; avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante (critère B) ; de couleur inhomogène, toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées (critère C) ; de diamètre > 6 mm (critère D) ; évolutive dans sa taille (la lésion s'élargit), sa couleur ou son épaisseur (critère E).
- La liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow prend en compte 3 critères majeurs (changement de taille dans une lésion connue ou croissance d'une nouvelle lésion, changement dans la forme de la lésion, changement dans la couleur de la lésion), 4 critères mineurs (plus grand diamètre ≥ 7 mm, inflammation, présence d'une ulcération ou d'un saignement, changement dans la sensibilité de la lésion) et donne une place prépondérante au concept d'évolution.
- La méthode cognitive visuelle est fondée sur un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » (une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient qui ont un aspect clinique homogène).

- Les membres du groupe de travail précisent que les dermatologues français utilisent de manière consensuelle la règle abécédaire. L'examen clinique doit avoir une bonne sensibilité pour ne pas méconnaître de lésions suspectes et doit être le plus spécifique possible pour ne pas alerter à tort le patient et pratiquer l'exérèse inutile de lésions bénignes. La règle ABCDE et la liste révisée en 7 points du groupe de Glasgow ont une sensibilité (Se) et une spécificité (Spe) élevées à condition que le médecin qui pratique l'examen ait une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes. Le niveau d'expérience et la formation du médecin augmentent sa performance diagnostique. La méthode cognitive visuelle semble avoir des résultats intéressants sous réserve d'une éducation à la reconnaissance visuelle. Des études de validation sont à développer pour vérifier sa pertinence d'utilisation chez les praticiens (médecins généralistes ou médecins du travail par exemple) par comparaison aux méthodes analytiques.
- L'identification d'un mélanome par l'examen clinique est rendue difficile dans certains cas car :
 - la règle abécédaire et la liste des 7 points du groupe de Glasgow ne s'appliquent qu'au diagnostic des mélanomes à extension superficielle si ceux-ci ont une taille > 6 mm (distinguer une polychromie et des contours polycycliques est plus facile sur une lésion de 6 mm de diamètre que sur une lésion de plus petit diamètre) ;
 - les formes nodulaires (15 % des mélanomes) ne rentrent pas dans le champ d'application de la règle ABCDE car ils se présentent cliniquement de façon très différente des mélanomes à extension superficielle.
 - le diagnostic différentiel est parfois difficile, pour les mélanomes non pigmentés et pour certains mélanomes ayant l'aspect d'un nævus atypique, d'une lésion de kératose séborrhéique, d'un carcinome basocellulaire "tatoué", d'un histiocytofibrome pigmenté ou d'un angiome thrombosé.

La dermoscopie augmente la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire. Cette technique a une sensibilité et une spécificité élevées (Se = 0,83-0,95/Spe = 0,70-0,83), mais nécessite que les médecins soient formés à la sémiologie des images dermoscopiques (aucune différence statistiquement significative n'est observée entre la performance diagnostique de la dermoscopie utilisée par un médecin non expérimenté et l'examen clinique). En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle. Les études de performance ont été menées dans des centres spécialisés ou de recherche clinique, et la performance intrinsèque de la dermoscopie en cabinet de ville n'a pas été évaluée et reste méconnue. Des études sont nécessaires pour vérifier si cette technique permettrait d'éviter les exérèses inutiles pour des lésions bénignes et augmenterait le nombre d'excisions de lésions mélanocytaires peu épaisses.

L'examen anatomo-pathologique permet d'infirmier ou de confirmer le diagnostic clinique et apporte des éléments pronostiques indispensables au clinicien. Plusieurs éléments sont importants pour avoir une performance optimale de l'examen anatomo-pathologique : l'expérience de l'anatomo-pathologiste, la qualité de la biopsie-exérèse, la précision des données cliniques.

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET ÉTAPES CLÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE

I. ÉTAPES CLÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME

Ce chapitre est basé sur l'analyse de la littérature présentée dans les chapitres précédents, et sur l'avis des membres du groupe de travail.

I.1. Stratégie diagnostique

Les étapes clés du diagnostic précoce se fondent sur la complémentarité des actions engagées par le patient, le médecin traitant (éventuellement le médecin du travail), le dermatologue et le médecin anatomo-pathologiste.

- Le patient consulte son médecin, soit parce qu'il a constaté l'apparition d'une lésion suspecte, soit parce qu'il s'identifie comme sujet à risque.
- Le médecin généraliste (ou le médecin du travail) identifie les patients à risque et les incite à consulter un dermatologue en cas d'apparition d'une lésion suspecte ou de changement d'une lésion préexistante. En parallèle, il adresse au dermatologue tout patient chez qui il aura identifié une lésion suspecte au cours de sa consultation.
- Le dermatologue confirme ou infirme la suspicion de mélanome, suit les patients à risque et les forme à l'auto-examen.
- Le médecin anatomo-pathologiste confirme ou infirme le diagnostic de mélanome.

I.1.1. Rôle du patient

Le patient doit consulter^{xv} dans les cas suivants (43-45) :

Il présente au moins un facteur de risque (dont le risque relatif ≥ 2) :

- antécédent familial de mélanome (père, mère, fratrie, enfants) ;
- nombreux nævus ($n > 40$) ;
- nævus atypiques ($n \geq 2$) ;
- éphélides nombreuses (taches de rousseur) ;
- phototype I (brûlure solaire constante [coup de soleil] jamais suivie de pigmentation) ;
- cheveux roux ou blonds ;
- peau claire
- nævus congénital géant (diamètre > 20 cm) ;
- antécédents de brûlures solaires (coups de soleil).

Il a identifié une lésion suspecte :

- apparition d'une tache foncée qui s'étend progressivement (diamètre > 6 mm), dans un territoire de peau où il n'existait rien auparavant ;
- modification en quelques semaines ou quelques mois d'un nævus qui était stable depuis plusieurs années (modification de couleur, de taille, de forme) ;
- apparition d'un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant ;
- dans tous les cas, une tache ayant un aspect différent des autres nævus du patient et dont :
 - ✓ la forme d'un côté est différente de celle de l'autre (asymétrie),
 - ✓ le contour ou la bordure est irrégulière, découpée, indistincte,

^{xv} Son médecin traitant ou son dermatologue s'il est déjà suivi par un dermatologue.

- ✓ la couleur est inhomogène avec des zones brunes, noires, rouges, grises ou blanches ,
- ✓ le diamètre ou la largeur augmentent en quelques semaines.

Dans une étude réalisée chez 97 patients traités pour mélanome (134), les caractéristiques ayant alerté le patient ou son entourage étaient : une modification récente de taille (37 % des cas), une couleur inhomogène (26 %), un diamètre > 5 mm (23 %).

I.1.2. Rôle du médecin généraliste

Ce paragraphe concerne également le médecin du travail qui peut prendre une part active dans l'identification des sujets à risque ou d'un sujet ayant une lésion suspecte.

Identification des sujets à risque

Afin de standardiser la procédure d'identification des sujets à risque de mélanome et de faciliter la pratique du médecin généraliste et/ou du travail, un questionnaire à faire remplir soit par le patient soit par le médecin pourrait être un outil pertinent. Ce questionnaire nécessite d'être élaboré et validé par un groupe de travail spécifique.

Les sujets sont considérés à risque de mélanome en raison de caractéristiques génétiques ou phototypiques identifiées comme facteurs de risque dans les méta-analyses de Gandini *et al.* (43-45). Les facteurs de risque identifiés, pour lesquels le risque relatif de développer un mélanome est ≥ 2 , sont les suivants :

- la présence de nævus atypiques ($n \geq 2$, RR = 2,6) ;
- plus de 40 lésions mélanocytaires ou nævus communs (le risque étant d'autant plus élevé que le nombre de nævus est grand) ;
- les antécédents personnels de mélanome (RR = 4,3)
- les cheveux roux (RR = 3,6), ou blonds (RR = 2,0) ;
- les antécédents de brûlures solaires du 2^e degré (dans l'enfance, RR = 2,2). *Les membres du groupe de travail préconisent pour évaluer la notion d'antécédents de brûlures cutanées de poser les questions suivantes au patient : avez-vous eu des cloques ? la douleur liée au coup de soleil vous empêchait-elle de dormir ? ;*
- des éphélides nombreuses (RR = 2,1) ;
- le phototype I (RR = 2,1) ;
- la peau de couleur claire (RR = 2,1) ;
- les antécédents familiaux de mélanome. *Les membres du groupe de travail précisent que les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome soit chez 2 membres de la parenté du premier degré, soit chez 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté.*

Les sujets suivants sont considérés à risque de mélanome du fait de leur mode de vie ou de leur profession :

- les patients ayant vécu dans des pays très ensoleillés en raison de leur profession ou de leur activité de loisirs (exposition solaire aiguë et intense) ;
- les sujets ayant ou ayant eu des métiers en extérieur (marins, agriculteurs, ouvriers du bâtiment et des travaux publics, moniteurs sportifs) pour le mélanome de Dubreuilh uniquement.

Les autres facteurs de risque à prendre en compte sont les suivants :

- les antécédents personnels de cancer cutané autre qu'un mélanome ;
- les antécédents d'exérèse d'une lésion cutanée (rechercher les cicatrices d'interventions et le résultat de l'examen anatomo-pathologique s'il y en a eu un) ;
- les prises médicamenteuses (immunosuppresseur).

Identification d'un sujet ayant une lésion suspecte

Dans le cadre de sa consultation, le médecin généraliste comme le médecin du travail peuvent être amenés à identifier une lésion suspecte (avis des membres du groupe de travail) :

- tache noire ou brun foncé, irrégulière, polychrome, de plus de 6 mm de diamètre ;
- nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant ;
- nævus dont l'aspect est très différent des autres nævus du patient, d'autant plus que ce nævus sera apparu récemment ou se sera modifié récemment.
- Dans tous les cas le médecin généraliste adressera sans délai son patient au dermatologue pour un avis spécialisé.

Le médecin généraliste peut aussi répondre à une interrogation d'un patient pour une lésion cutanée pigmentée. Les questions principales à se poser ou à poser à son patient pour différencier une lésion suspecte d'une lésion bénigne sont les suivantes :

- la lésion est-elle récente ou ancienne ? \Rightarrow toute lésion récente de diamètre > 6 mm ou évolutive est suspecte de malignité. Mais cependant, une lésion ancienne n'est pas forcément bénigne ;
- la lésion, stable auparavant, s'est-elle modifiée récemment dans sa couleur (inhomogène), sa forme (asymétrie) ou son diamètre (> 6 mm) ? \Rightarrow toute lésion s'étant modifiée récemment est suspecte de malignité ;
- le patient a-t-il remarqué une lésion de croissance rapide (quelques semaines) ferme et nodulaire, ulcérée, croûteuse ou suintante ?

Les membres du groupe de travail préconisent que le médecin généraliste (ou du travail) s'appuie sur la règle ABCDE pour établir sa suspicion diagnostique (une lésion mélanocytaire est considérée comme suspecte si deux de ces critères sont validés, le critère E étant le critère le plus pertinent) et demande systématiquement au dermatologue une confirmation diagnostique. Chez les patients ayant un grand nombre de nævus (> 40), le diagnostic d'un mélanome débutant est difficile sans formation spécialisée à la sémiologie des mélanomes.

I.1.3. Rôle du dermatologue

Patient à risque

Le dermatologue suit les patients à risque et les forme à l'auto-examen et à l'identification d'une lésion suspecte.

Patient ayant une lésion suspecte

Le dermatologue confirme la suspicion de mélanome. Il pratique l'exérèse de la lésion et en fonction des résultats de l'examen anatomo-pathologique, il décide de la suite du traitement et du suivi du patient. Un arbre diagnostique a été publié dans les *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané* de 2005 (61) en collaboration avec la SFD (voir annexe 10).

I.2. Place de l'auto-examen

— *Principe de l'auto-examen*

L'auto-examen est un examen de la totalité du revêtement cutané, pratiqué par le patient (135,136). Il implique qu'une explication sur les lésions à rechercher ait été donnée au patient par son médecin qui doit le sensibiliser, l'éduquer et lui donner confiance dans cette technique. Il nécessite une motivation de la part du patient qui va consacrer régulièrement (les membres du groupe de travail proposent comme fréquence une fois par trimestre) une dizaine de minutes à examiner sa peau. Un

facteur limitant de l'auto-examen pour les patients vivant seuls est la nécessité de l'aide d'un tiers, le miroir ne permettant pas une vision réellement fine des nævus pour les zones cutanées difficilement accessibles à la vue. Chez les patients cancérphobes, on peut craindre le risque de majorer cette cancérphobie (la recherche documentaire n'a identifié aucune étude évaluant ce risque).

— *Descriptif de l'auto-examen*

Examen direct : le patient examine sans l'aide d'un miroir ses paumes de main, ses doigts, ses espaces interdoigts ainsi que ses ongles, ses avant-bras, la face antérieure des bras, des cuisses et des jambes, ses plantes de pied, ses orteils et espaces inter-orteils ainsi que les ongles.

Examen avec miroir en pied : le patient doit se placer devant un miroir vertical et examiner sa peau de haut en bas, en tournant alternativement de chaque côté son corps vers le miroir et en levant les bras.

Examen avec un miroir à main : l'examen se fait à l'aide du miroir à main pour les zones de peau non accessibles, ni directement à la vue, ni à l'aide d'un miroir vertical, en dehors du dos, de la nuque et du cuir chevelu pour lesquels le patient peut demander l'aide d'une personne de son entourage (79). La face postérieure des bras est examinée en les levant devant le visage. L'examen des membres inférieurs se pratique assis en surélevant alternativement chaque jambe et cuisse pour examiner leurs faces internes, externes et postérieures. Le miroir à main est également nécessaire pour l'examen des parties génitales. L'auto-examen prend environ 15 minutes pour un patient expérimenté (avis des membres du groupe de travail).

— *Recommandations françaises et internationales*

- Les recommandations écossaises (10), néo-élandaises (137), australiennes (8), américaines (5) recommandent l'auto-examen, sans préciser s'il concerne la population générale ou une population ciblée.
- L'auto-examen est recommandé par les *Standards, options et recommandations français concernant le mélanome cutané* (6) en prévention secondaire dans la surveillance d'un patient ayant été opéré d'un mélanome. La recherche documentaire n'a identifié aucune étude sur la fréquence optimale de l'auto-examen. La surveillance d'un patient opéré d'un mélanome non métastasé étant recommandée par les *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané* (6) au rythme de 4 fois par an, les membres du groupe de travail préconisent de répéter l'auto-examen tous les 3 mois chez les patients à risque.

— *Performance et limites de l'auto-examen*

La principale difficulté associée à l'auto-examen est la mémoire visuelle des lésions entre deux examens de la peau, à l'origine d'une méconnaissance par le patient d'une modification d'un nævus ou de l'apparition d'une nouvelle lésion (138,139). Deux études ont montré que la pratique de l'auto-examen était dépendante de l'éducation du patient et du message délivré par le médecin (140,141). Le facteur le plus influençant était d'avoir eu un examen dermatologique par un médecin dans les 3 précédentes années (OR = 2,13 / IC_{95%} = 1,66-2,73). Une étude canadienne (142) a montré que l'auto-examen était peu pertinent pour identifier un changement de diamètre d'une lésion pigmentée préexistante. Cette étude incluait 103 sujets qui devaient identifier, avec une encre de couleur, parmi leurs nævus pigmentés localisés au niveau du dos (> 10 nævus/sujet), celui dont le diamètre avait augmenté (augmentation soit de 2, soit de 4 mm) :

- 75 % des sujets étaient capables d'identifier une augmentation de diamètre de 4 mm et 38 % des sujets identifiaient une augmentation de diamètre sur des nævus qui n'avaient pas été modifiés ;
- la sensibilité moyenne de l'auto-examen était comprise entre 0,58 (augmentation de 2 mm) et 0,75 (augmentation de 4 mm) ; la spécificité moyenne était de 0,62 quelle que soit la valeur de l'augmentation.

Trois études (143-145) ont montré une efficacité de l'auto-examen, mais limitée dans le temps :

- la pratique de l'auto-examen était statistiquement associée à un dépistage plus précoce des mélanomes (144) ayant un indice de Breslow < 1 mm (143) et permettait de réduire le risque de mélanome métastasé (145) ;
- l'effet positif de la campagne était de courte durée puisque 3 mois après, le nombre de mélanomes identifiés était identique aux chiffres antérieurs à l'étude.

II. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFICACITÉ DE LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

II.1. Facteurs à prendre en considération

Deux problématiques peuvent être envisagées.

1) Un retard au diagnostic lié à l'absence d'identification par le patient ou le médecin traitant d'une lésion suspecte. Il est donc primordial :

- de sensibiliser la population générale à la nécessité de consulter un médecin devant toute lésion suspecte ;
- d'inciter les sujets à risque à la pratique de l'auto-examen ;
- d'améliorer la formation des médecins généralistes à l'identification des sujets à risque, à la sémiologie des mélanomes et à l'enseignement de l'auto-examen.

2) Un surdiagnostic de lésions suspectées d'être un mélanome et l'exérèse de lésions bénignes (faux positifs). La recherche documentaire n'a identifié aucune étude qui permette d'évaluer l'impact sur les patients du traitement d'une lésion suspectée à tort d'être cancéreuse. Celui-ci pourrait être :

- d'ordre physique lié à la cicatrice d'exérèse et aux problèmes de cicatrisation pouvant être observés et qui peuvent être vécus par le patient comme un préjudice esthétique ;
- d'ordre psychologique, à type d'anxiété, générée par la crainte d'avoir un cancer qui peut aboutir à un manque d'adhésion à la stratégie diagnostique.

II.2. Délai diagnostique

II.2.1. Littérature disponible

L'étude de Richard *et al.*, dont les données ont été rapportées dans 2 publications a analysé le rôle du patient ou celui du médecin consulté (146) dans le retard diagnostique et a étudié la corrélation entre l'épaisseur de la lésion et le délai diagnostique (147). Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique (19 services français de dermatologie) ayant inclus sur 1 an (1995-96) 590 patients d'âge moyen 51,2 ans (57,6 % de femmes et 42,4 % d'hommes).

- Pour 172 patients, le mélanome avait été découvert au cours d'un examen clinique de leur médecin (découverte fortuite). Les 418 autres patients avaient découvert eux-mêmes leur lésion.
- Les mélanomes identifiés étaient un mélanome à extension superficielle dans 69,8 % des cas, un mélanome nodulaire (18,1 %), un mélanome acral-lentigineux (4,1 %), un mélanome de Dubreuilh (3,6 %).
- L'indice de Breslow médian des mélanomes identifiés était de 1,19 mm. Il était < 1,5 mm dans 56,9 % cas.

- Les patients étaient interrogés à l'aide d'un questionnaire précisant : les caractéristiques du patient, les caractéristiques des mélanomes, l'opinion initiale du patient sur sa lésion, les raisons qui avaient motivé cette consultation, l'attitude du médecin avant l'exérèse de la lésion.

Deux autres études (148,149) ont recherché si le délai diagnostique influençait la valeur de l'indice de Breslow des mélanomes dont on avait fait l'exérèse.

II.2.2. Rôle des patients dans le délai diagnostique

495 patients sur les 590 de l'étude de Richard *et al.* (150) ont identifié une lésion mélanocytaire dans la zone cutanée où le mélanome a été diagnostiqué. L'identification a été le fait du patient dans 86 % des cas, de son entourage dans 14 % des cas.

- Le délai séparant l'identification d'une lésion suspecte et la consultation du médecin était < 2 mois dans 52 % des cas, et > 2 mois 48 % des cas. Les facteurs ayant retardé la consultation du patient étaient : l'apparence de non évolutivité de la lésion, l'absence de signes généraux, la méconnaissance de l'urgence, le manque de temps, la négligence, l'absence de douleur.
- Le délai séparant la consultation du médecin et l'exérèse de la lésion était < 1 mois dans 88 % des cas, et > 1 mois dans 12 % des cas. Les facteurs ayant retardé l'exérèse étaient : la négligence, un manque de motivation, une mauvaise information du médecin, le manque de temps, la peur du résultat.

II.2.3. Rôle du médecin dans le délai diagnostique

L'étude de Richard *et al.* (146) montre que le principal facteur influençant le délai diagnostique est la différence d'expérience entre les praticiens en ce qui concerne la sémiologie clinique des mélanomes. Sur les 590 mélanomes identifiés, 29 % ont été détectés pendant une consultation :

- 51 % au cours d'une consultation sans rapport avec la peau ;
- 12 % au cours d'un examen systématique ;
- 10 % pendant une consultation pour une autre pathologie cutanée ;
- 27 % dans d'autres situations (non précisées).

Le délai médian pour effectuer l'exérèse était de 7 jours, mais pour 12 patients il était > 1 mois. La prise en charge médicale était appropriée dans 86 % des cas et inappropriée dans 14 % (absence d'exérèse). Les mélanomes localisés sur les parties difficiles à voir étaient moins souvent détectés par les médecins que ceux sur des zones visibles. La localisation sur les extrémités ou l'absence de pigmentation étaient associées à un délai plus long et une décision médicale inappropriée. Le délai médian pour effectuer l'exérèse était plus court, la décision médicale mieux appropriée et l'épaisseur des mélanomes identifiés plus faible ($p < 0,001$) si le patient consultait un dermatologue (51 %) par comparaison au médecin généraliste (33 %).

II.2.4. Délai diagnostique et épaisseur du mélanome

Les études ayant étudié la corrélation entre le délai diagnostique et la valeur de l'indice de Breslow des mélanomes (147-149) sont biaisées par le manque de précision des réponses du patient. Ce biais a été minimisé dans l'étude de Richard *et al.* (147) dans laquelle l'interrogatoire était réalisé immédiatement après l'exérèse. Les auteurs précisaient que :

- pour les mélanomes apparus *de novo* l'intervalle t_1-t_2 était une bonne estimation du temps que le patient mettait pour identifier une lésion cutanée qu'il considérait comme étant suspecte de malignité ;
- pour un mélanome se développant sur un *nævus* préexistant l'intervalle t_1-t_2 n'était pas un bon indicateur car le délai de transformation d'un *nævus* préexistant en

mélanome est méconnu et peut être très long (dans l'étude, les auteurs ont défini un sous-groupe de patients pour lesquels ce délai de transformation était < 5 ans) ;

- l'épaisseur des mélanomes au moment de l'exérèse était moins liée au délai diagnostique qu'à la vitesse de développement des mélanomes.

II.3. Faisabilité en fonction de l'offre de soins et de la population cible

II.3.1. Population de médecins concernés par le diagnostic précoce du mélanome

Conformément à la stratégie diagnostique définie pour améliorer le diagnostic précoce des mélanomes, les nombre et type de médecins pouvant être impliqués dans cette stratégie sont estimés à 73 000 médecins généralistes dont 56 000 libéraux, 6 500 médecins du travail et 3 950 dermatologues (3 250 libéraux et 700 hospitaliers).

II.3.2. Population cible

Trois études ont analysé les caractéristiques physiques des Français dans le cadre d'études de cohortes : SU.VI.MAX (151), l'étude multicentrique européenne de Bataille *et al.* (51) et l'étude de Buscaylet-Colling *et al.* (152). En l'absence de tests permettant de vérifier la représentativité de ces 3 cohortes :

- seules les données de la cohorte SU.VI.MAX (151) ont été retenues car elles portaient sur un grand nombre de sujets : 4 912 sujets hommes et femmes âgés de 35 à 60 ans ;
- l'étude de Bataille *et al.* (51) n'a pas été retenue car sur les 1 219 sujets hommes et femmes âgés de 18 à 49 ans, la cohorte française n'était constituée que de 330 sujets ;
- l'étude de Buscaylet-Colling *et al.* (152) n'a pas été retenue car elle n'incluait que des hommes (3 469 jeunes hommes âgés de 18 à 24 ans) et les caractéristiques physiques de la population incluse^{xvi} étaient très différentes de celles rapportées dans la cohorte SU.VI.MAX.

Concernant la liste des facteurs de risque de mélanome définis préalablement, dans la cohorte SU.VI.MAX 9 % des sujets avaient les cheveux roux ou blonds ; 0,3 % étaient de phototype I et 2 % avaient la peau claire ; 17 % avaient à la fois les cheveux blonds ou roux et la peau claire. La population à risque peut donc être supposée comprise entre 0,3 et 17 % de la population française.

- *Si on se fonde sur les données Insee (153), la population française d'âge compris entre 40 et 80 ans est estimée en 2006 (évaluation fondée sur les résultats des recensements de 2004 et 2005) à 27 139 321 hommes et femmes.*
- Sur la base d'une estimation haute (17 %) de la population cible (sujets âgés de 40 à 80 ans et présentant un ou plusieurs facteurs de risque), et si on pose comme postulat que les caractéristiques physiques des sujets âgés de 60 à 80 ans sont comparables à la population de l'étude SU.VI.MAX, cette population cible peut être estimée à 4,6 millions.
- La population des sujets âgés de 20 à 40 ans [16 404 841 personnes selon les données Insee (153)] peut être considérée comme une population cible de prévention et de sensibilisation aux risques liés à l'exposition solaire. Dans cette population, le nombre de sujets à risque peut être estimé à 2,8 millions.

Au total, la population cible concernée par la stratégie de diagnostic précoce et de prévention du mélanome est évaluée à 7,4 millions (soit 12 % de la population française totale). Ces calculs n'ont qu'une valeur informative sur le volume de la population considérée à risque plus élevé de mélanome en France.

^{xvi} Les caractéristiques physiques des patients inclus dans l'étude de Buscaylet étaient les suivantes : 26 % de sujets de phototype I, 45 % de sujets à la peau claire, 30 % de sujets aux cheveux blonds ou roux.

II.3.3. L'adéquation de l'offre et de la demande

À partir des estimations faites ci-dessus, la densité départementale des médecins généralistes libéraux étant comprise entre 117 et 278 médecins pour 100 000 habitants selon le département (154), le nombre moyen de sujets cibles par médecin généraliste est estimé compris entre 43 et 102. Ces chiffres sont à interpréter avec réserve, étant donné que la répartition des caractéristiques physiques des patients n'est probablement pas homogène entre les départements.

III. MOYENS À METTRE EN ŒUVRE POUR AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE

III.1. Formation des professionnels de santé

Le rôle du médecin est déterminant dans l'information des patients (incitation au diagnostic précoce du mélanome, éducation de la population sur la prévention et l'identification du mélanome). Le médecin qui pratique l'examen doit avoir une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes et l'analyse de la littérature montre que la performance de l'examen clinique augmente avec la formation et l'expérience du praticien.

III.1.1. Littérature disponible

Des campagnes d'information auprès du milieu médical (médecins généralistes, chirurgiens et dermatologues) sur les signes cliniques du mélanome ont été organisées entre 1985 et 1989 en France (région PACA (143)), en Suisse (155) en 1988 et en 1989, en Écosse (distribution d'un guide illustré sur le mélanome (156)) et en Autriche (157). Ces campagnes étaient couplées à une action de sensibilisation et d'information de la population sur les cancers cutanés diffusée par les médias (presse, radio, télévision, affiches dans différents lieux publics et cabinets médicaux).

III.1.2. Analyse des données

France

Pour évaluer l'impact des campagnes d'information auprès du milieu médical et de la population réalisées en 1989 dans la région PACA, le nombre de mélanomes diagnostiqués sur la période de la campagne a été utilisé comme comparateur (143).

- Une augmentation significative ($p < 0,002$) du nombre de mélanomes diagnostiqués pendant les 6 mois qui ont suivi la campagne a été observée : + 126 % en 1 mois, + 108 % en 3 mois, + 47,6 % en 6 mois. Au-delà de 6 mois, le nombre de mélanomes identifiés revenait à sa valeur initiale (avant la campagne).
- Les auteurs ont observé également une augmentation non significative du nombre de mélanomes < 1 mm (+ 74 %) et une diminution des mélanomes < 3 mm (- 7 %).
- L'effet à long terme de la campagne (*i.e.* impact sur l'espérance de vie) n'a pas été évalué.

Autres pays

Les campagnes couplées d'information des médecins généralistes et du public réalisées dans l'ouest de Écosse en 1985 (156) et en Autriche sur une période de 4 mois en 1988 (157) montraient que le nombre de mélanomes diagnostiqués augmentait et que l'épaisseur des mélanomes identifiés diminuait.

- Par exemple en Suisse (155) le nombre de cas incidents de mélanomes augmentait de 0,7 %/an avant la campagne. Il doubla dans les 8 premiers mois qui suivirent la première campagne. De la même manière, la proportion de mélanomes ayant un indice de Breslow < 1,5 mm augmentait après la campagne (60 % *versus* 66 %). Ces effets n'étaient pas observés lors d'une seconde campagne.

- En Autriche, deux ans après la campagne, le nombre et l'épaisseur médiane des mélanomes identifiés étaient revenus au niveau antérieur.
- En Écosse, les effets à long terme de ces campagnes n'ont pas été évalués.

III.2. Incitation au diagnostic précoce

III.2.1. Littérature disponible

- Une campagne annuelle de sensibilisation de la population aux cancers cutanés et incitation au diagnostic précoce est organisée depuis 1998 en France (*tableau 20*) par le Syndicat national français des dermatologues (158-160) (et données communiquées par le SNDV^{xvii}).
- Sous l'égide du réseau ONCOPEAU une campagne d'incitation à l'autodiagnostic s'est déroulée en octobre 2005 en région PACA. Elle concernait l'ensemble des habitants de la ville de Marseille qui recevaient dans leur boîte aux lettres une brochure d'aide à l'identification du mélanome fondée sur la reconnaissance globale de l'image (la brochure proposait des images de nævus communs et atypiques ainsi que de mélanomes) et sur le signe du « vilain petit canard ». L'impact de cette campagne est en cours d'évaluation (161).
- Des campagnes de sensibilisation au diagnostic précoce du mélanome (*tableau 20*) ont été organisées en Australie (162-164), aux États-Unis (165), en Italie (166) et aux Pays-Bas (17,167).

Tableau 20. Campagnes internationales d'incitation au diagnostic précoce du mélanome.

Référence	Pays	Période	Type de campagne
Rampen <i>et al.</i> , 1991 (167)	Pays-Bas	1989-90	Étude évaluant la faisabilité d'une campagne d'incitation au diagnostic précoce de mélanome dans les régions d'Oss et Arnhem.
Krol <i>et al.</i> , 1991 (17)	Pays-Bas	1989	Dépistage mobile le long des plages de la région Ouest des Pays-Bas sur 4 semaines pendant l'été.
Cristofolini <i>et al.</i> , 1993 (166)	Italie	1977-81	Campagne d'incitation au diagnostic précoce du mélanome dans la province de Trentin (formation des dermatologues au diagnostic précoce, formation des médecins généralistes et de la population sur les facteurs de risque de mélanomes et l'examen clinique de la peau).
Theobald <i>et al.</i> , 1991 (162)	Australie	1987-89	Programme télévisé <i>Goodbye sunshine</i> diffusé en 1987, 1988 et 1989 associé à des campagnes de dépistage gratuit n mois par an sur les plages, dans les squares des villes ou d'autres sites (<i>Annual skin cancer awareness programs</i>).
Aitken <i>et al.</i> , 2002 (163) / Janda <i>et al.</i> , 2006 (168) / Aitken <i>et al.</i> , 2006 (169)	Australie	1996-99	Étude randomisée débutée en 1996 comparant l'efficacité d'un programme d'incitation au diagnostic précoce du mélanome (éducation de la population et des médecins généralistes, accès facilité au dermatologue) à l'absence de dépistage. Résultats non publiés en 2006.
Koh <i>et al.</i> , 1996 (165)	États-Unis	1992-94	Enquête rétrospective sur l'impact de campagnes d'accès gratuit à un dépistage du mélanome, à l'initiative de l' <i>American Academy of Dermatology</i> , chaque printemps, dans des sites de consultations répartis sur tout le territoire américain. Campagnes utilisant les médias locaux et nationaux (presse, télévision, radio) pour diffuser des informations sur le dépistage gratuit et des messages d'éducation sur les facteurs de risque, le diagnostic précoce des cancers de la peau et la protection solaire.

^{xvii} Syndicat national des dermato-vénérologues

III.2.2. Analyse des données

France

Les résultats des 7 campagnes (*tableau 21*) réalisées en France, entre 1998 et 2004, sous l'égide du Syndicat national des dermato-vénérologues (SNDV) montraient que sur les 15 802 à 31 052 sujets volontaires ayant consulté, le nombre de mélanomes identifiés variait entre 0,81 et 2,15 pour 1000 (158-160) (et données communiquées par le SNDV^{xviii}). La valeur moyenne de l'indice de Breslow des mélanomes identifiés entre 2000 et 2003 était stable et estimée à 0,78 mm (médiane : 0,58 mm).

Tableau 21. Résultats des campagnes annuelles organisées en France, d'après Martel, 2002 (158), Martel, 2001 (159), Dreno, 2000 (160), et les données communiquées par le SNDV* .

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
- Nbre de patients ayant consulté	14 957	30 838	31 052	26 996	21 628	21 086	15 802
- Nbre de dermatologues	1 000	1 107	1 419	1 492	1 265	1 051	985
- Nombre de sites de consultation	416	449	455	442	390	364	342
- Nbre de mélanomes identifiés [%]	15 [1,00]	46 [1,49]	36 [1,16]	33 [1,22]	23 [1,06]	17 [0,81]	34 [2,15]

* SNDV = Syndicat national des dermato-vénérologues

Tableau 22. Résultats de campagnes d'incitation au diagnostic précoce à l'étranger.

Auteur, réf., année, pays	Objectif de l'étude	Résultats
Koh <i>et al.</i> , 1996 (165), États-Unis	Comparaison des résultats des campagnes réalisées entre 1992 et 1994 avec les données du SEER (<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>) pour la période 1990.	- Nombre de sujets inclus : 280 000 entre 1992 et 1994 ; 1 million entre 1985 et 1996. - 4 458 personnes identifiées comme ayant une lésion suspecte - 321 mélanomes confirmés soit 10 % des 3 029 examens anatomo-pathologiques réalisés (perdus de vue 28 %). - Diminution de la proportion de mélanomes avec métastases et/ou indice de Breslow $\geq 1,51$ mm (16,3 <i>versus</i> 8,3 %, $p = 0,01$).
Cristofolini <i>et al.</i> , 1993 (170), Italie	- Évaluation de l'impact de la campagne sur le taux de mortalité par comparaison de la province de Trentin aux provinces voisines pour les périodes 1972-1976, 1977-1981 et 1981-1985.	- Chez les hommes comme chez les femmes, une diminution du taux de mortalité était observée entre la province de Trentin et les provinces voisines entre 1981 et 1985.
Krol <i>et al.</i> , 1991 (17), Pays-Bas	- Évaluation à 2 mois de l'impact d'une campagne mobile réalisée sur les plages en 1989.	- Augmentation faible du nombre de lésions malignes identifiées. - 65 personnes parmi les 3 069 personnes examinées avaient des lésions suspectes (46 examens anatomo-pathologiques ont été réalisés). - 6 mélanomes d'épaisseur < 1 mm (0,19 %) ont été confirmés.
Theobald <i>et al.</i> , 1991 (162), Australie	- Évaluation à 3 mois de l'impact du programme télévisé <i>Goodbye sunshine</i> diffusé en 1987, 1988 et 1989.	- Augmentation de 167 % du nombre de mélanomes identifiés. - Augmentation de la proportion de mélanomes ayant un indice de Breslow $< 0,75$ mm (50 <i>versus</i> 74 <i>versus</i> 72 %, $p < 0,01$).

^{xviii} Syndicat national des dermato-vénérologues

Autres pays

Les campagnes d'incitation au diagnostic précoce identifiées par la recherche documentaire en Australie (162), aux États-Unis (165), en Italie (170) et aux Pays-Bas (17) entre 1991 et 1996 étaient associées à une augmentation du nombre de mélanomes identifiés et une diminution de l'épaisseur des mélanomes excisés (*tableau 22*). L'essai randomisé australien (163) montre que le nombre de sujets ayant recours à un médecin pour identifier une lésion mélanocytaire suspecte, voire un mélanome, est supérieur dans la population ayant reçu une éducation au diagnostic précoce du mélanome (21 % *versus* 11 %, $p < 0,001$) (168,169). L'impact de ces campagnes est cependant limité dans le temps.

Étant donné qu'aucune de ces campagnes n'a été évaluée sur le long terme, il n'y a pas, en 2005, suffisamment de preuves pour affirmer que ces campagnes réduisent de façon significative le taux de mortalité liée au mélanome.

III.2.3. Coût et efficacité des campagnes de diagnostic précoce

— *Littérature disponible*

Deux modélisations évaluant le coût et l'efficacité d'une campagne diagnostique ciblée sur les sujets à risque (171,172) et une étude (173) évaluant dans la population de la ville de Bergame, Italie, le coût et l'efficacité du diagnostic précoce du mélanome ont été identifiées par la recherche documentaire et retenues pour cette partie. La méthodologie de ces études et leur analyse critique sont détaillées en annexe 11, *tableau 35*.

— *Analyse des données*

Le *tableau 23* présente les principaux résultats des études économiques sélectionnées : aucune n'obtient de résultats similaires ou comparables aux autres, les divergences tenant aux hypothèses et aux choix méthodologiques formulés (population, coût, etc) mais également à l'absence d'homogénéité des données cliniques d'efficacité.

- Freedberg *et al.* (171) concluaient qu'en comparaison à la pratique courante, une campagne de diagnostic précoce par le dermatologue dans une population à risque avait un ratio coût/efficacité acceptable au regard du seuil retenu (50 000 US\$) et ce, malgré le faible gain en termes d'espérance de vie des sujets identifiés (0,9 année par personne traitée pour un mélanome). Le coût par année de vie gagnée, par rapport à l'absence de campagne d'incitation au diagnostic précoce, s'élevait à 29 170 US\$ et le coût/Qaly (années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie) s'élevait à 30 360 US\$. Les auteurs précisaient que les ratios coût/efficacité étaient moins élevés que ceux des programmes de dépistage déjà mis en place (cancer de la prostate, cancer du col de l'utérus et cancer du sein).
- Beddingfield (172) rapportait que le recours à des critères de sélection de la population cible, tels que l'âge ou le sexe, permettait d'améliorer le ratio coût/efficacité : ce ratio était de 51 481 US\$ pour la population générale, de 22 368 US\$ pour une population d'âge > 50 ans, de 30 888 US\$ pour une population de femmes âgées de plus de 50 ans et de 18 904 US\$ pour une population d'hommes âgés de plus de 50 ans.

Les 2 modèles montraient que le taux de prévalence du mélanome dans la population ciblée par la campagne était un facteur clé de l'amélioration du ratio coût/efficacité (les ratios coût/efficacité décroissaient de manière exponentielle avec l'augmentation de la prévalence).

Garattini *et al.* (173) concluaient que la mise en œuvre d'une campagne ponctuelle d'incitation de la population au diagnostic précoce du mélanome était coût-efficace par rapport à l'absence de campagne et à la pratique courante.

- La campagne avait conduit à 171 années de vie sauvées pour un coût total (coûts organisationnels + coûts induits par la prise en charge des cas de mélanome – coûts évités par la prise en charge de ces cas) de 904 millions de liras (coût par année de vie sauvée : 5,3 millions de liras).
- Le coût organisationnel de la campagne représentait 47 % du coût total. Une variation de celui-ci modifiait considérablement le ratio coût/efficacité de la campagne.
- Cette étude avait pour limites les trois points suivants : 1) impossibilité d'évaluer l'efficacité réelle de la prise en charge du mélanome en l'absence de groupe contrôle (étude avant-après) ; 2) les auteurs considéraient que l'incidence du mélanome était restée stable entre les deux périodes, surestimant peut-être l'efficacité de la campagne ; 3) aucune évaluation de l'efficacité à long terme de la campagne n'est disponible.

Tableau 23. Évaluation économique des campagnes de diagnostic précoce^{xix}.

Auteur, réf, pays.	Freedberg <i>et al.</i> , 1999 (171), États-Unis	Beddingfield, 2002 (172), États-Unis	Garattini <i>et al.</i> , 1996 (173), Italie
Efficacité (gain de vie sauvées)	- La campagne de diagnostic précoce permettait un gain de 0,9 année de vie pour chaque sujet diagnostiqué avec un mélanome, sur la base d'une prévalence du mélanome de 0,0013.	- La campagne de diagnostic précoce permettait un gain de 7,8 vie sauvées et 87 années de vies sauvées pour 100 000 sujets sur 10 ans.	- Le nombre d'années de vie sauvées était estimé à 171,3 pour 132 mélanomes identifiés par rapport à la période 1986-88 (123 au stade I, 6 au stade II et 3 au stade III).
Coûts	- Le coût annuel de la campagne et de la prise en charge d'un mélanome était estimé à 861 US\$ (733 €) (année 1996) par sujet <i>versus</i> 826 US\$ (703 €) en l'absence de campagne.	- Coût total/sujet dépisté : 60 € (année 1998) <i>versus</i> 28 € en l'absence de programme de campagne.	- Les coût évités : 1,1 mds ITL (568 102 €). - Les coûts induits : 1,4 mds ITL (723 040 €). - Le coût d'organisation et de mise en place de la campagne représentait 47 % du coût total.
Ratio coût/efficacité	- Le ratio coût efficacité marginal de la campagne de diagnostic précoce était estimé à 29 170 US\$ (24 851 €) par année de vie sauvée, comparativement à l'absence de campagne (incluant les coûts de diagnostic et de traitement des lésions suspectes n'ayant pas conduit à un diagnostic de mélanome). - Seuil d'acceptabilité retenu : 50 000 \$ par année de vie gagnée (jamais atteint même avec les analyses de sensibilité).	- Le coût par année de vie gagnée par rapport à l'absence de campagne était de 51 480 US\$ (43 957 €) (hors coûts de diagnostic et de traitement des lésions suspectes n'ayant pas conduit à un diagnostic de mélanome). - Si la campagne de diagnostic précoce était ciblée sur l'âge ≥ 50 ans : le coût par année de vie gagnée était de 18 904 US\$ (16 105 €) chez les hommes et 30 888 US\$ (26 314 €) chez les femmes.	- Le ratio C/E de la campagne d'éducation était estimé à 2 995 € (année 1993) par année de vie sauvée.

III.3. Information et éducation du patient

III.3.1. Littérature disponible

^{xix} Pour une meilleure comparaison des résultats, les coûts ont été convertis en euros au taux de change du 09/11/2005. Ces coûts n'ont pas été actualisés par rapport à l'année de l'étude : 1 € = 1,1738 US\$, 1 € = 1,5995 AUS\$, 1 € = 1 936,27 IT lire

— *Données françaises*

- Différentes actions de communication sur les cancers cutanés ont été mises en place au cours de l'année 2004 (174) : des dépliants (2,8 millions) distribués par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) *via* les médecins généralistes, les pédiatres, les dermatologues, les pharmaciens, les caisses de sécurité sociale, les mairies et les organismes de voyage ; une affichette imprimée à 160 000 exemplaires a complété les tracts ; une action de communication à destination des enfants lancée à grande échelle par l'intermédiaire des médias (radio, télévision) ; 1 500 affiches mises en place sur les plages ; des affiches à destination des clients des centres de bronzage qui rappellent les règles à observer et les risques liés au bronzage artificiel.
- L'Institut national du cancer (INCa) organise depuis 2 ans des campagnes de prévention du mélanome en diffusant *via* différents supports pendant les 2 ou 3 mois d'été des messages de prévention des risques liés à l'exposition solaire : campagne d'affichage grand public (tracts et affiches), campagne radio, films destinés aux enfants, animation Internet (175).
- Dans le cadre de l'association *Vaincre le mélanome*, des actions de sensibilisation sont organisées depuis 1988 en milieu scolaire (159). Des initiatives locales tel un CD-Rom de jeux sur la protection solaire ciblant les enfants de 7 à 12 ans ont été développées (176).

— *Données des autres pays*

Les données de la littérature proviennent essentiellement des pays dans lesquels l'incidence du mélanome est la plus élevée, comme l'Australie, et où les efforts en matière de prévention primaire ont été les plus importants. Le détail des campagnes australiennes et leurs résultats sont présentés en annexe 12.

- Des enquêtes australiennes ont été organisées entre 1990 et 2001 par courrier, téléphone ou sondage direct, auprès d'adultes, d'enfants et d'adolescents ou de leurs parents.
- Un programme de prévention national australien appelé *SunSmart Program* est organisé par l'*Anti-cancer Foundation's Skin Cancer Control Program* (ACFSA) (177). Il collabore au programme gouvernemental d'aménagement de zones ombragées sur les places publiques ou lors de la construction de nouveaux bâtiments et organise des campagnes télévisées comme la *Time Bomb Television advertising Campaign* et des semaines d'information grand public annuelles sur le cancer cutané relayées par les médias.
- Une étude suédoise a évalué l'impact d'une campagne d'information sur la protection solaire et les effets du soleil réalisée de 1994 à 1996, en comparant le comportement de la population de 2 villes de 6 000 habitants (178). Les habitants de la première ville avaient à leur disposition des bornes multimédia placées dans les pharmacies et bibliothèques, tandis que les habitants de la ville témoin ne bénéficiaient d'aucune information particulière.
- Une étude israélienne a évalué les actions de sensibilisation menées en 1999 au niveau d'une communauté d'hommes travaillant en extérieur (179).

III.3.2. Analyse des données

Campagnes françaises

En dehors de la campagne de prévention 2005 organisée par l'INCa (175), les différentes campagnes et actions françaises n'ont pas fait l'objet d'évaluation *a posteriori* de leur impact en termes de modifications des comportements de la population vis-à-vis de l'exposition solaire, d'augmentation du nombre de mélanomes identifiés consécutive à une plus grande sensibilisation de la population et à une

augmentation de la fréquentation des cabinets de dermatologie, du coût de mise en œuvre de ces actions. L'impact de la campagne INCa 2005 de prévention du mélanome était essentiellement une amélioration des connaissances sur les risques liés au soleil et les comportements à risque. Il n'a cependant pas été observé de modifications sur l'utilisation de protections solaires (chapeau, tee-shirt, lunettes, crème solaire).

Campagnes australiennes

Les évaluations qui ont fait suite aux campagnes australiennes d'information, ciblées (enfants, adolescents, travailleurs) ou générales (177,180), étaient soit ponctuelles, dans les semaines qui suivaient la campagne d'information, soit répétées régulièrement au cours des années (exemple : évaluation d'un échantillon de 3 000 personnes habitant le sud de l'Australie en 1990, 1993, 1996 et 1999). Le détail de ces campagnes et leurs résultats sont présentés en annexe 12 (177,180).

- Les campagnes de prévention télévisuelles avaient un impact en termes de prise de conscience par la population des risques liés au soleil, et de l'utilité des crèmes solaires (modification des comportements de prévention solaire, modification de l'adhésion aux messages de prévention). Une diminution de la proportion de sujets rapportant une brûlure solaire (60 % pour les hommes et 58 % pour les femmes âgés de 15-25 ans *versus* 22 % pour les hommes et 10 % pour les femmes âgés de 55-64 ans) avec l'âge des patients était observée.
- En parallèle, on observait une diminution au cours des années de l'utilisation de vêtements protecteurs (chapeau, tee-shirt). Pour les auteurs, cela était lié à un effet de mode vestimentaire (sur lequel aucune influence ne peut être exercée), alors que l'usage de crèmes solaires ne modifiant pas l'apparence extérieure des personnes était mieux accepté. Une deuxième hypothèse est l'accent mis par les agences de communication de l'industrie cosmétique sur la protection par les crèmes solaires.
- Les campagnes de prévention en milieu scolaire (enfants et adolescents) montraient que l'amélioration des connaissances sur les risques liés à l'exposition solaire ne se traduisait pas dans les faits. Les filles comme les garçons ne portaient pas de chapeau (1/3 des filles, 1/5 des garçons) ou ne se couvraient jamais les bras et les jambes avec un vêtement (1/2 des filles, 2/5 des garçons).
- La proportion de sujets ayant des pratiques régulières de bronzage diminuait entre 1987 et 2000 (61 % en 1987, 34 % en 1995, 45 % en 2000). De même la proportion de sujets pensant que le bronzage avait des effets bénéfiques diminuait. En parallèle, le pourcentage de sujets ayant des conduites de protection solaire était en augmentation (la population portait davantage un chapeau, mettait davantage de crème solaire et évitait le soleil entre 11 heures et 15 heures).
- Les enquêtes réalisées auprès des adultes (population générale, parents d'enfants ou d'adolescents, travailleurs) montraient que l'effet des campagnes était éphémère et qu'il fallait les répéter si on voulait maintenir le même niveau d'attitude préventive vis-à-vis du soleil.
- Marks (181) a évalué l'influence des campagnes de prévention sur l'incidence et la mortalité liée au mélanome. Depuis 1988, l'augmentation de l'incidence du mélanome est stabilisée aux environs de 5 %/an chez les hommes et 3 %/an chez les femmes. Les analyses de cohorte sur les données de la mortalité ont montré que la mortalité augmente de façon importante pour les hommes nés autour de 1930, est stable entre 1930 et 1950 et commence à décroître dans les cohortes plus récentes. La mortalité chez les femmes suit la même courbe, mais débute 5 ans plus tôt. Il est probable que la mortalité ajustée à l'âge diminuera dans la prochaine décennie.

Autres campagnes

- L'étude suédoise (178) montrait un accroissement significatif mais faible de la connaissance du risque dans la population bénéficiant d'une information, mais aucun effet significatif en ce qui concernait les comportements de protection solaire.

- L'étude israélienne (179) montrait un accroissement significatif des mesures de protection prises par les sujets de l'étude, travaillant tous en extérieur.

III.4. Les réseaux mélanomes

Des réseaux régionaux ou interrégionaux de cancérologie sont répartis sur l'ensemble du territoire national (*tableau 24*). Ils ont pour objectifs :

- - d'améliorer la prise en charge des patients ayant un mélanome (soins de proximité, rapidité de prise en charge, qualité de vie) ;
- - de former les professionnels de santé (médecins généralistes, médecins du travail) au diagnostic précoce des mélanomes ;
- - de diffuser au grand public des informations sur la prévention primaire et le diagnostic précoce des mélanomes.

Tableau 24. Liste des réseaux mélanomes ou affiliés.

Localisation : ville (CHU)	Nom du(des) réseau(x) (lien Internet)
- ANGERS, LE MANS, NANTES	- Réseau Onco-Pays de la Loire et Anjou Maine (www.onco-paysdelaloire.asso.fr)
- BESANÇON	- Réseau régional mélanome
- BORDEAUX	- Registre aquitain des lymphomes cutanés
- BREST	- Réseaux Onco-Bretagne (www.oncobretagne.fr) et Onco-Ouest (www.ouestcancer.fr)
	- Réseau local de cancéro du Ponant
	- Cancéropôle du Grand-Ouest (www.canceropole-grandouest.com)
- CAEN	- Réseau ANCELOT de cancérologie de Basse-Normandie (www.ancelot.net)
- CLERMONT-FERRAND	- Réseau OncAuvergne (www.oncauvergne.fr)
	- Réseau ville hôpital de cancérologie cutanée
- COLMAR	- Réseau de cancérologie CAROL
- CRÉTEIL (Henri-Mondor), VILLEJUIF (IGR)	- Réseau Onco-94 (www.onco94.com)
- DIJON	- Réseau Onco-Bourgogne (www.oncobourgogne.fr)
- GRENOBLE	- Réseau de l'Arc alpin (www.arcalpin-onco.org)
- LE MANS	- Réseau Onco-Sarthe (www.oncosarthe.org)
	- Réseau Mélanome Ouest (www.reseau-melanome-ouest.com)
- LIMOGES, NANTES	- Réseau ONCOLIM (www.sante-limousin.fr)
- LYON	- Réseau CONCORDE (www.reseau-concorde.org)
- MARSEILLE	- Réseau ONCOPEAU (www.urcam-paca.net) affilié à ONCOREP
- METZ-THIONVILLE, NANCY	- Réseau ONCOLOR (www.oncolor.org)
- MONTPELLIER, NÎMES	- Réseau ONCO-LR (www.oncolr.org)
	- Cancéropôle Grand Sud Ouest (www.canceropole-gso.org/)
- NICE	- Réseau ONCAZUR (www.oncazur.net)
- ORLÉANS	- Réseau régional de cancérologie cutanée de la région Centre
	- Réseau Onco-Centre (www.oncocentre.org)
- PARIS (Ambroise-Paré)	- Réseau ONCOROP (www.oncorop.org)
- RENNES	- Réseau Groupe ouest mélanome (www.ouestcancer.fr)

Tableau 24 (suite). Liste des réseaux mélanomes ou affiliés.

Localisation : ville (CHU)	Nom du(des) réseau(x) (lien Internet)
- SAINT-ÉTIENNE	- Réseau de cancérologie cutanée ville hôpital de la région sanitaire VIII - Réseau ligérien du mélanome - Réseau ONCORA Oncologie Rhône Alpes (www.oncoranet.lyon.fnclcc.fr) - Réseau Rhône Alpes Auvergne de Cancérologie (R2A2C)
- STRASBOURG	- Réseau ONCOLIA (www.oncolia.org) - Réseau régional CAROL
- TOULOUSE	- Réseau ONCOMIP (oncomip@cict.fr)
- TOURS	- Réseau régional de cancérologie cutanée - Réseau Onco-centre (www.oncocentre.org)

IV. CONCLUSION SUR LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE ET LES ÉTAPES CLÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME

Les étapes clés du diagnostic précoce se fondent sur la complémentarité des actions engagées par le patient, le médecin traitant (ou le médecin du travail), le dermatologue et l'anatomo-pathologiste.

- Le patient consulte son médecin, soit parce qu'il a constaté l'apparition d'une lésion suspecte, soit parce qu'il s'identifie comme sujet à risque de mélanome. Les études sur le délai diagnostique du mélanome montrent que si les patients identifient souvent une lésion suspecte, ils sont aussi responsables d'un retard diagnostique. Cependant l'analyse de la littérature montre que l'épaisseur des mélanomes au moment de l'exérèse est moins liée au délai diagnostique qu'à la vitesse de développement des mélanomes.
- Le rôle du médecin généraliste est déterminant dans l'information et la sensibilisation des patients au diagnostic précoce du mélanome et à sa prévention. Il participe à ce diagnostic précoce soit en identifiant les patients à risque, soit en identifiant au cours de sa consultation une lésion suspecte. *Les membres du groupe de travail préconisent que le médecin généraliste s'appuie sur la règle ABCDE pour établir sa suspicion diagnostique et demande systématiquement au dermatologue une confirmation diagnostique.* Chez les patients ayant un grand nombre de nævus, ou des nævus atypiques, la surveillance est difficile et un suivi par le dermatologue est nécessaire.
- Le dermatologue a un rôle dans l'éducation des patients à risque afin qu'ils identifient une lésion suspecte et pratiquent l'auto-examen ; il pratique l'exérèse de toute lésion suspectée d'être un mélanome. L'analyse de la littérature montre que la pratique de l'auto-examen est dépendante de l'éducation du patient et du message délivré par le médecin.
- L'anatomo-pathologiste confirme le diagnostic de mélanome.

Les moyens à mettre en œuvre pour améliorer le diagnostic précoce sont la formation des professionnels de santé, l'information grand public sur le diagnostic précoce du mélanome et la prévention primaire. Des ressources doivent être mobilisées pour pérenniser l'efficacité de ces campagnes car si elles permettent d'augmenter la détection des mélanomes et/ou de modifier le comportement des populations en matière de photoprotection, les résultats ne se maintiennent pas dans le temps. Des réseaux de cancérologie (régionaux ou interrégionaux) répartis sur l'ensemble du territoire national développent des actions d'amélioration de la prise en charge des patients ayant un mélanome (soins de proximité, rapidité de prise en charge, qualité de vie), de formation des professionnels de santé (médecins généralistes, médecins du travail) au diagnostic

précoce des mélanomes, de diffusion au grand public des informations sur la prévention primaire et le diagnostic précoce des mélanomes.

Il reste à évaluer à long terme l'impact de ces actions sur la réduction de la mortalité liée au mélanome et sur la réduction de son incidence.

Les études économiques internationales (2 américaines et 1 italienne) sur les campagnes d'incitation au diagnostic précoce du mélanome ont montré que le coût par année de vie gagnée était toujours acceptable dans le contexte de soins étudié par rapport à la pratique courante (absence de campagne d'incitation). Les études ont révélé que les ratios coût/efficacité étaient très sensibles aux taux de prévalence du mélanome dans la population ciblée par la campagne. Ainsi, le recours à des critères de sélection de la population cible, tels que l'âge ou le sexe (notamment les hommes de plus de 50 ans), permettrait d'améliorer les ratios coût/efficacité et renforcerait l'intérêt « économique » de ces campagnes. Aucune étude française n'est disponible pour juger l'intérêt de ces campagnes dans notre contexte de soins.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les données épidémiologiques françaises sur le mélanome montrent que ce cancer est moins fréquent que les carcinomes épithéliaux ou les cancers du poumon, du sein et de la prostate. En l'absence de traitement le mélanome est léthal.

- Le taux de mortalité était estimé en 2000 à 1,6 pour 100 000 personnes chez l'homme et 1,1 pour 100 000 personnes-années chez la femme. Il existe une dissociation entre la courbe d'incidence qui croît de façon plus importante que la courbe de mortalité.
- Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale était estimé en 2000 chez l'homme à 7,6 pour 100 000 personnes-année et chez la femme à 9,5 pour 100 000 personnes/année. Cependant les données des registres montrent que l'incidence des mélanomes de faible épaisseur (< 1 mm) a doublé entre 1988 et 1999 et la proportion de mélanomes identifiés à un stade avec métastases avait diminué (l'incidence des mélanomes d'épaisseur > 1 mm est restée stable dans le même temps).
- Les taux de survie des patients, de récurrences locales, régionales ou à distance sont fonction de l'épaisseur du mélanome (indice de Breslow) au moment de son exérèse. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est appliqué sur un mélanome ayant un indice de Breslow bas (efficacité sur la diminution de la mortalité et/ou le taux de récurrences).

Les coûts de prise en charge du mélanome n'ont pas été évalués en France. Trois études économiques internationales apportent un éclairage sur le coût direct de prise en charge selon le stade d'évolution ou comparativement aux autres types d'affections cutanées. Elles révèlent qu'en dépit de sa faible fréquence, le mélanome génère des coûts importants (70 % des coûts totaux de prise en charge des affections cutanées en Suède). En outre, elles montrent que le coût de la prise en charge augmente considérablement avec le stade de gravité de la maladie.

L'objectif du diagnostic précoce est d'identifier les mélanomes incidents le plus tôt possible par rapport à leur phase d'évolution. Les campagnes de diagnostic précoce, internationales et nationales, ont un impact positif (augmentation du nombre de mélanomes identifiés et diminution de l'épaisseur des mélanomes dont on a fait l'exérèse), mais leurs effets sont limités dans le temps. Il n'y a pas, en 2006, suffisamment de preuves pour affirmer que ces campagnes réduisent de façon significative la mortalité liée au mélanome.

Les étapes clés du diagnostic précoce reposent sur une démarche volontaire du patient qui consulte son médecin traitant, soit parce qu'il a constaté l'apparition d'une lésion suspecte, soit parce qu'il s'identifie comme sujet à risque de mélanome.

- Les facteurs de risque (dont le risque relatif ≥ 2) mis en évidence sont les caractéristiques physiques (phototype cutané de type I, peau claire, cheveux roux ou blonds), les facteurs environnementaux et/ou comportementaux (brûlures solaires), les facteurs génétiques (nombre de lésions mélanocytaires ≥ 40 , nombre de nævus atypiques ≥ 2 , nævus géants congénitaux), les antécédents personnels ou familiaux de mélanome.
- Le médecin généraliste identifie les patients à risque de mélanome et les incite à consulter en cas d'apparition d'une lésion suspecte ou de changement d'une lésion préexistante. Si, au cours de sa consultation, il identifie une lésion suspecte, il adresse le patient au dermatologue dont le rôle est de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de mélanome. Si le diagnostic est confirmé le dermatologue prend alors en charge le traitement et le suivi selon les *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané*.

- Le dermatologue intègre lors de son examen clinique deux méthodes diagnostiques : une méthode analytique visuelle et une méthode cognitive. La règle ABCDE et la liste révisée en 7 points du groupe de Glasgow sont des examens performants à condition que le médecin ait une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes.
- Dans un certain nombre de cas, l'examen clinique est rendu difficile : mélanome de diamètre < 6 mm, mélanome nodulaire, mélanome non pigmenté, mélanome ayant l'aspect d'un nævus atypique. La dermoscopie augmente la performance diagnostique pour identifier une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire, mais son usage nécessite que le médecin soit formé à la sémiologie des images dermoscopiques. L'examen anatomo-pathologique permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic clinique et apporte des éléments pronostiques indispensables au clinicien.

L'amélioration du diagnostic précoce passe par une action sur ces différents acteurs dont la littérature a montré qu'ils avaient parfois un rôle dans le retard au diagnostic. Il convient de promouvoir :

- la formation des professionnels de santé (médecins généralistes, médecins du travail) au diagnostic précoce et à la sémiologie des mélanomes mais aussi à l'identification des patients à risque. Les campagnes d'incitation au diagnostic précoce et les études de performance montrent qu'il est nécessaire de répéter ces actions pour maintenir leur efficacité et que le niveau d'expérience et de formation du praticien influence la performance diagnostique ;
- la sensibilisation de la population générale au diagnostic précoce du mélanome en informant sur les risques liés à l'exposition solaire et sur les facteurs de risque de mélanome. Les efforts sont à faire non pas sur les campagnes, quoiqu'elles puissent être mieux ciblées, mais sur la possibilité de prolonger leurs effets dans le temps.

En parallèle à ces actions il convient de :

- valider par des études prospectives sur la population française le profil type des sujets à risque de mélanome et élaborer à partir de ces données une grille d'identification des sujets à risque utilisable par l'ensemble des médecins ;
- mesurer le coût de prise en charge du mélanome par stade de gravité, ce qui permettrait d'estimer le « poids » du mélanome pour la collectivité.

ANNEXE 1. GLOSSAIRE

Le glossaire a été rédigé à l'aide, notamment, du *Dictionnaire de dermatologie* de J. Civatte, 2000 (182).

- **Brûlure solaire** (synonyme : coup de soleil, érythème actinique) : dommage cutané induit par l'action du rayonnement solaire qui, selon l'intensité de l'exposition, varie du simple érythème rosé à un érythème cyanique, œdémateux douloureux avec desquamation et pigmentation durable, voire à la formation de phlyctènes avec altération de l'état général.
- **Niveau de Clark et Mihm** : il correspond à des niveaux d'invasion des cellules tumorales. Niveau I = atteinte de l'épiderme, niveau II = atteinte d'une partie du derme papillaire, niveau III = atteinte de tout le derme papillaire, niveau IV = atteinte du derme réticulaire, niveau V = atteinte de l'hypoderme.
- **Corps muqueux** : couche cellulaire intermédiaire de l'épiderme, constituée de kératinocytes, située entre les couches basale et granuleuse.
- **Derme réticulaire** : le derme est divisé en deux parties : le derme superficiel au contact de l'épiderme et le derme réticulaire, portion la plus profonde du derme, là où se situe la majorité des fibres collagènes et élastiques.
- **Derme** : tissu de soutien de la peau situé entre l'épiderme au-dessus et l'hypoderme au-dessous.
- **Éphélides** : petites taches brunes sans relief à contour irrégulier souvent sur le haut du dos, apparaissant après une brûlure solaire ou après des expositions répétées aux UV.
- **Erythrosis colli** : manifestation de l'héliodermie sur les faces latérales du cou, où la peau est atrophique, rouge, parsemée de petits points jaunâtres.
- **Héliodermie** : désigne les altérations de l'aspect de la peau en rapport avec l'exposition solaire chronique (vieillesse photo-induite). Se différencie des altérations dues au vieillissement chronologique. Chez le sujet âgé les deux types d'altérations coexistent.
- **Hypoderme** : couche la plus profonde de la peau située sous le derme. Composé de tissu adipeux sous forme de lobules séparés par des travées conjonctives où circulent les vaisseaux sanguins.
- **Indice de Breslow** : c'est l'épaisseur de la tumeur mesurée sur la pièce d'exérèse de la couche granuleuse de l'épiderme à la partie profonde de la tumeur avec un oculaire micrométrique. La couche granuleuse est la couche de kératinocytes située immédiatement au-dessous de la couche cornée de l'épiderme.
- **Kératinocyte** : cellule de l'épiderme dont la fonction principale est la synthèse de la kératine. La maturation du kératinocyte se fait de la couche basale de l'épiderme jusqu'à la couche cornée.
- **Mélanocytaire** : une lésion mélanocytaire est une hyperplasie cutanée développée aux dépens des mélanocytes qui peut être bénigne ou maligne. On distingue :
 - ✓ les tumeurs bénignes, dites nævus ou nævus pigmentaires ou nævus communs ou « grains de beauté », qui sont les plus fréquentes ;
 - ✓ les lésions malformatives comme les nævus congénitaux et les mélanoses dermiques (taches mongoliques, nævus de Ota) ;
 - ✓ les tumeurs malignes que sont les mélanomes.
- **Mélanome acral-lentigineux** : forme particulière de mélanome siégeant sur la paume de main, la plante des pieds, les extrémités des doigts ou des orteils.
- **Mélanome achromique** : forme anatomo-clinique ayant une densité pigmentaire en mélanine faible ou nulle.
- **Mélanome de Dubreuilh** : appelé anciennement mélanose de Dubreuilh, on lui préfère aujourd'hui le terme de mélanome de Dubreuilh. Forme clinique de mélanome du sujet âgé se traduisant par une plaque brune ou noire polychrome (zones plus claires et rouges) s'étendant en surface de façon polycyclique et bien limitée. Situé le plus souvent sur le visage.
- **Mélanome desmoplastique** : forme anatomo-clinique particulière de mélanome envahissant profondément le derme et composé de cellules fusiformes aux noyaux anormaux et disposées en faisceaux simulant un sarcome.
- **Mélanome nodulaire** : forme anatomo-clinique particulière de mélanome, de croissance rapide, dont l'identification se fait à un stade cliniquement palpable (mélanome se présentant sous la forme d'un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, ulcéré, croûteux ou suintant).
- **Mélanonychie longitudinale** : bande longitudinale pigmentée visible au niveau de la table de l'ongle, s'étendant de la matrice vers l'extrémité. Elle est de largeur variable et de couleur allant du brun clair au noir.

- **Nævus** : hyperplasie des mélanocytes circonscrite et bénigne au niveau de la peau. Les nævus apparaissent et croissent pendant les 30 premières années de la vie.
- **Nævus atypique** : nævus ayant une composante maculeuse sur au moins une zone, en association à 3 des critères suivants : bordures mal définies, taille ≥ 5 mm, polychromie, contours irréguliers, présence d'un érythème.
- **Nævus congénital géant** : nævus présent à la naissance dont le diamètre est > 20 cm ou dont la superficie est égale à 2 % de la surface corporelle.
- **Nævus dermique** : nævus dans lequel les cellules mélanocytaires sont situées dans le derme.
- **Nævus jonctionnel** : nævus dont les cellules mélanocytaires sont disposées en thèques au niveau de la jonction dermo-épidermique
- **Nævus mixte ou composé** : associe une composante dermique et jonctionnelle.
- **Nævus pigmentaire** : nævus dermique, jonctionnel, mixte ou composé. Un nævus pigmentaire est une prolifération bénigne et circonscrite de mélanocytes au niveau de la peau groupée souvent en amas appelés thèques. Les nævus apparaissent et croissent pendant les 30 premières années de la vie (nom vulgaire « grains de beauté »). Dans le texte nævus est utilisé pour signifier nævus pigmentaire.
- **Odds ratio (OR)** : l'*odds ratio* est une mesure de la force de l'association entre une exposition et la survenue d'un mélanome. C'est la seule mesure valide dans le cas des études transversales ou rétrospectives (cas-contrôle). Soit P_t la probabilité de développer un mélanome dans le groupe exposé et P_c la probabilité de développer un mélanome dans le groupe non exposé, $OR = [P_t \times (1 - P_c)] \div [P_c \times (1 - P_t)]$. L'OR est considéré comme une approximation acceptable du risque relatif lorsque la probabilité de survenue de l'événement est faible ($P_t < 10\%$).
- **Phototype I** : personne dont la sensibilité au soleil se traduit par des coups de soleil constants jamais suivis de pigmentation.
- **Risque relatif** : le risque relatif est une mesure de la force de l'association entre une exposition à un facteur de risque et la survenue d'un événement. Soit P_t la probabilité d'occurrence d'un événement dans le groupe exposé et P_c la probabilité d'occurrence d'un événement dans le groupe contrôle (non exposé), le risque relatif vaut : $RR = P_t \div P_c$. Lorsque le facteur de risque n'a pas d'effet le RR vaut 1 ; lorsque l'exposition au facteur de risque augmente le risque d'occurrence d'un événement, le RR est compris entre 1 et l'infini ; lorsque l'exposition au facteur a un effet protecteur, le RR est compris entre 0 et 1.
- **Taux brut** : indice (taux d'incidence, taux de mortalité) calculé sur un effectif rapporté à la population réelle du département ou du pays. Il est exprimé en nombre de cas par an pour 100 000 habitants.
- **Taux standardisé** : il se calcule en appliquant à une population type l'indice observé (taux d'incidence, taux de mortalité) dans le département ou le pays par tranches d'âge. Il reflète ce que serait l'indice mesuré dans une population si celle-ci avait la structure par âge d'une population de référence mondiale ou européenne par exemple. Il permet de comparer entre elles des données mesurées dans des populations de différentes origines.

ANNEXE 2. RECOMMANDATIONS SUR LE DÉPISTAGE DU MÉLANOME

Tableau 25. Recommandations françaises et internationales sur le dépistage des mélanomes.

Recommandations Éditeur, date, référence, pays	Dépistage dans la population	
	générale	à risque de mélanome
FNCLCC, 1998 (6)/FNCLCC, 2000 (7), France	NR [avis d'experts]	R* [avis d'experts]
SIGN, 2003 (10), Écosse	NR [grade C]	-
GECEMP, 1994 (9), Canada	NR [grade C]	R [†] [grade C]
NHMRC, 1999 (8), Australie	NR [grade C]	R [‡] [grade C]
ACPM, 1998 (3), États-Unis	-	R [§] [avis d'experts]
ACOG, 2003 (2), États-Unis	-	R [avis d'experts] (opportuniste)
NIH, 1992 (5), États-Unis	R [avis d'experts] (systématique)	-
US-PSTF, 1996 (4), États-Unis	NR [grade 1] (systématique)	-

* = examen des parents, enfants, de la fratrie des patients atteints de mélanome sporadique et des sujets à risque de mélanome (nævus atypique, nævus très nombreux, nævus congénitaux géants) ; † = antécédent familial de mélanome ; ‡ = personnes avec de multiples nævus ou ayant un antécédent familial de mélanome ; § = antécédent personnel ou familial de cancer cutané, phénotype à risque, exposition prolongée au soleil, présence de précurseurs ; FNCLCC = Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ; GECEMP = Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique ; NHMRC = *National Health and Medical Research Council* ; ACPM = *American College of Preventive Medicine* ; ACOG = *American College of Obstetricians and Gynecologists* ; NIH = *National Institute of Health* ; US-PSTF = *US Preventive Services Task Force*.

Tableau 26. Populations à risque de développer un mélanome définies dans les recommandations de dépistage ciblé.

Recommandation, réf.	Critères de définition de la population à risque
FNCLCC, 1998 (6), France	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreux nævus - Nævus atypique - Nævus congénital géant - Antécédent familial de mélanome
GECEMP, 1994 (9), Canada	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreux nævus - Immunodépression - Antécédent familial ou personnel de cancer cutané - Exposition solaire (cumulée ou intermittente, coup de soleil) - Phénotype clair
ACPM, 1998 (3), États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Nævus congénital - Nævus dysplasique - Antécédent familial de cancer cutané - Phénotype à risque - Exposition chronique solaire dans le cadre d'activités professionnelles ou de loisirs
NHMRC, 1999 (8), Australie	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreux nævus - Nævus géants - Nævus atypiques ou dysplasiques - Antécédent familial de mélanome - Antécédent personnel de cancer cutané - Phénotype à risque (antécédent de brûlure solaire, yeux clairs, cheveux roux)
ACOG, 2003 (2), États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent familial ou personnel de cancer cutané - Présence de lésions suspectes de malignité à l'examen clinique - Exposition chronique solaire dans le cadre d'activités professionnelles ou de loisirs

FNCLCC = Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; GECEMP = Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique ; ACPM = *American College of Preventive Medicine* ; NHMRC = *National Health and Medical Research Council* ; ACOG = *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

ANNEXE 3. CLASSIFICATION DE L'AJCC

Classification en stades des mélanomes de l'American Joint Committee on Cancer, 2001 (32).

© Reproduit avec l'autorisation de l'American Society of Clinical Oncology.

Groupes histo- prognostiques	Classification clinique*			Classification fondée sur la pathologie [§]		
	T	N	M	T	N	M
0	T <i>in situ</i>	N0	M0	T <i>in situ</i>	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
-	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
-	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
-	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III [#]	tous les T	N1	M0	-	-	-
-	-	N2	-	-	-	-
-	-	N3	-	-	-	-
IIIA	-	-	-	T1 - 4a	N1a	M0
-	-	-	-	T1 - 4a	N2a	M0
IIIB	-	-	-	T1 - 4b	N1a	M0
-	-	-	-	T1 - 4b	N2a	M0
-	-	-	-	T1 - 4a	N1b	M0
-	-	-	-	T1 - 4a	N2b	M0
-	-	-	-	T1 - 4a/b	N2c	M0
IIIC	-	-	-	T1 - 4b	N1b	M0
-	-	-	-	T1 - 4b	N2b	M0
-	-	-	-	tous les T	N3	M0
IV	Tous les T	Tous les N	Tous les M1	Tous les T	Tous les N	Tous les M1

* = La classification clinique s'effectue après évaluation clinique ou radiologique des métastases ; § = La classification pathologique s'effectue selon l'analyse ganglionnaire après recherche du ganglion sentinelle ; # = il n'y a pas de sous-groupe pour le stade III de la classification clinique.

Classification TNM des mélanomes de l'American Joint Committee on Cancer, 2001 (32).

© Reproduit avec l'autorisation de l'American Society of Clinical Oncology.

Classification T	Indice de Breslow	Ulcération
T1	- ≤ 1,0 mm	- a : sans ulcération et niveau II/III - b : avec ulcération ou niveau IV/V
T2	- 1,0-2,0 mm	- a : sans ulcération - b : avec ulcération
T3	- 2,0-4,0 mm	- a : sans ulcération - b : avec ulcération
T4	- > 4,0 mm	- a : sans ulcération - b : avec ulcération

Classification N	Nombre et types de métastases	Taille des métastases
N1	- 1 ganglion	- a : micrométastase* - b : macrométastase**
N2	- 2-3 ganglions	- a : micrométastase* - b : macrométastase** - c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans atteinte ganglionnaire
N3	- ≥ 4 ganglions métastatiques - Combinaisons de métastases en transit ou satellites et de métastases ganglionnaires	-

Stratégie de diagnostic précoce du mélanome

Classification M	Localisation des métastases	Taux de LDH sérique
M1a	- Cutanée à distance - Sous-cutanée - Ganglionnaire	- Normal
M1b	- Pulmonaire	- Normal
M1c	- Toute autre métastase viscérale ou à distance	- Normal - Élevé

* = micrométastases diagnostiquées par recherche du ganglion sentinelle ou après lymphadénectomie élective ;
** = macrométastases définies comme des métastases ganglionnaires cliniquement détectables, confirmées par cytoponction ou lymphadénectomie ; LDH = sérum lactate déshydrogénase ; T = tumeur ; N = adénopathie ; M = métastase.

ANNEXE 4. PHOTOTYPE CUTANÉ ET CARCINOGENÈSE DES RAYONNEMENTS UV

Le texte ci-dessous n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse critique de la littérature mais est issu d'une synthèse d'un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (Afsse) (183) et des publications de Jeanmougin (184), Sarasin (185), Wang et al. (47), Sancho-Garnier et al. (186,187), Avril et al. (188).

LE RAYONNEMENT SOLAIRE

Le rayonnement ultraviolet est une portion de la partie non ionisante du spectre électromagnétique se situant dans l'intervalle de longueurs d'onde compris entre 100 et 400 nm. Il est habituellement classé en 3 régions : UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) et UV-C (100-280 nm) et peut être émis par des sources naturelles (rayonnement solaire) ou artificielles (183). Les ultraviolets sont filtrés en partie par la couche d'ozone stratosphérique qui absorbe la totalité des UVC et une partie des UV-B et laisse passer les UV-A. Après filtration par la couche d'ozone et l'atmosphère terrestre, l'énergie lumineuse au niveau du sol ne comprend que 5 % d'ultraviolets dont 2 % sont constitués par les UV-B qui sont les plus énergétiques le reste étant des UV-A. Le spectre et l'intensité du rayonnement solaire varient en fonction de différents facteurs : l'heure du jour (l'énergie est maximale entre 11 et 13 h), la saison (l'intensité des UV est maximale en été), la latitude (l'absorption atmosphérique est plus importante dans les latitudes près des pôles qu'au niveau des tropiques).

LES MÉCANISMES DE TOXICITÉ DES RAYONNEMENTS UV

La toxicité des UV-A et B sur la peau est résumée dans le *tableau 27*. Les UV-C n'atteignent jamais la peau et leurs effets ne sont pas rapportés ici. Les UV-A seraient 100 fois plus importants en quantité à atteindre la surface cutanée et 700 fois plus importants à atteindre les couches profondes de l'épiderme que les UV-B (185). Une synthèse des effets biologiques des ultraviolets a été présentée dans le rapport 2005 publié par l'Afsse (183).

Tableau 27. Mécanisme de toxicité des rayonnements UV d'après Jeanmougin, 2002 (184), Avril et al., 2002 (188) et Sarasin, 1996 (185)

	UV-A	UV-B
Longueur d'onde	- 320-400 nm.	- 280-320 nm.
Absorption	- Traversent le verre.	- Arrêtés par le verre.
Pénétration dans la peau	- Traversent la couche cornée. - Traversent le <i>corps muqueux</i> *. - Traversent le derme superficiel. - 20 à 30 % atteignent le derme profond.	- 70 % arrêtés par la couche cornée. - 20 % atteignent le <i>corps muqueux</i> *. - 10 % atteignent le derme superficiel. - N'atteignent pas le derme profond.
Effets biologiques	- Action au niveau des lipides membranaires. - Production de radicaux libres (ou ERO*) toxiques pour l'ADN.	- Action directe au niveau de l'ADN, de l'ARN, des membranes cellulaires, des protéines intracellulaires.

LA PHOTOPROTECTION NATURELLE

La photoprotection physiologique est assurée par la pilosité (notamment au niveau du cuir chevelu), l'épaisseur de la couche cornée et la mélanine de l'épiderme. La protection mélanique est variable selon la couleur de la peau des individus ou phototype. Il existe deux types de mélanine :

- l'eumélanine, chez les sujets à peau mate ; elle assure une protection efficace ; c'est un pigment photoprotecteur qui arrête essentiellement les UV-B mais moins les UV-A ;
- la phéomélanine chez les roux et les blonds ; elle est peu protectrice et favorise la production de radicaux libres (ERO).

Quand la peau est exposée aux UV, les sujets aptes à synthétiser de l'eumélanine (peau mate) bronzent. Ceci est la conséquence de l'action des UV-B et à un moindre degré de celle des UV-A. Les individus ayant des phéomélanines (peau claire ou rousse) ne bronzent pas et prennent des coups de soleil. La variabilité des réactions de la peau vis-à-vis du soleil est à l'origine d'un classement en différents phototypes cutanés qui prend en compte les composantes suivantes :

- la *photosensibilité* qui correspond à l'intensité du coup de soleil et qui est mesurée par la dose érythémateuse minimale ou DEM. Les sujets dits photosensibles sont les sujets à peau claire dont la DEM moyenne est de 630 mJ/cm² ;
- la *carnation* qui correspond à la couleur de la peau et qui est mesurée par la réflectance cutanée ou colorimétrie. Trois types de carnation sont observés : blanche, claire et mate ;
- l'*aptitude au bronzage* qui correspond à l'intensité de la pigmentation et qui est mesurée par la dose pigmentogène minimale. Deux types d'aptitude au bronzage sont observés : une absence de bronzage ou un bronzage léger, un bronzage moyen ou foncé.

Six phototypes ont été décrits dont les caractéristiques sont précisées dans le *tableau 28*.

Tableau 28. Classification du phototype cutané de Fitzpatrick d'après Guillot, 2000 (189).

Phototype	Photosensibilité	Aptitude au bronzage
- I	- Coup de soleil constant	- Jamais suivi de pigmentation
- II	- Coup de soleil constant	- Parfois suivi de pigmentation
- III	- Coup de soleil fréquent	- Pigmentation constante
- IV	- Absence de coup de soleil	- Pigmentation constante
- V	- Sujets modérément pigmentés (Afrique du Nord, Asie)	-
- VI	- Sujets à peau noire	-

Trois études françaises fournissent des informations sur les phototypes cutanés rencontrés en France : la cohorte nationale SU.VI.MAX (12 741 sujets, données 1998 (151)), l'étude cas-témoins de Bataille *et al.* (données 2005 (51)), une étude réalisée en centre d'examens de santé (32 817 sujets, données 2004 (190)). Les résultats (*tableau 29*) montrent que, malgré les divergences et l'absence de représentativité de ces populations, les phototypes III et IV sont les plus représentés en France.

Tableau 29. Distribution des phototypes cutanés dans des populations françaises.

Phototypes	Cohorte SU.VI.MAX, Guinot <i>et al.</i> , 2005 (151)	Étude dans les centres d'examens de santé Stoebner-Delbarre <i>et al.</i> , 2005 (190)	Étude cas-témoins Bataille <i>et al.</i> , 2005 (51)
- I	0,3 %	-	11,6 %
- II	13,0 %	11,0 %	25,7 %
- III	46,4 %	60,0 %	30,9 %
- IV	34,2 %	29,0 %	31,5 %
- V	6,1 %	-	-

LE RÔLE DES UV DANS LA GENÈSE DES MÉLANOMES

Les études conduites au cours des années 1980 ont permis d'établir une relation entre l'exposition solaire et le risque de mélanome, en se basant sur les éléments suivants :

- une association positive entre le mélanome et la résidence en zone géographique de faible latitude ;
- des arguments tirés des études chez les migrants qui montrent que le risque de mélanome est lié à l'exposition solaire au lieu de résidence dans la première période de la vie ;
- la distribution anatomique des mélanomes, plus fréquents sur les régions cutanées régulièrement ou habituellement exposées au soleil, surtout de manière intermittente ;
- des arguments tirés des études cas-témoins et des études de cohorte qui indiquent que le mélanome est lié au lieu de résidence dans des zones au climat ensoleillé, est corrélé aux lésions solaires cutanées, et est positivement associé à une exposition intermittente au soleil et aux antécédents de coups de soleil.

Si les ultraviolets jouent un rôle important dans la genèse des mélanomes, le lien est cependant plus net pour le mélanome de type SSM que pour le mélanome nodulaire et le mélanome acral-lentigineux. La dose totale cumulée d'irradiation solaire n'est pas seule en jeu, le type d'exposition solaire en fonction de l'âge jouant un rôle important. En ce qui concerne le spectre ultraviolet du rayonnement solaire, la (ou les) longueur(s) d'onde qui contribue(nt) au développement du mélanome n'est (ne sont) en 2005 pas clairement identifiée(s). Les brûlures solaires, témoin d'une exposition excessive, sont un facteur de risque pour le développement du mélanome. Elles sont essentiellement provoquées par les UV-B, ceux-ci étant absorbés fortement par l'ADN, à l'origine de lésions chromosomiques. Les UV-A seraient également un facteur étiologique possible des mélanomes, mais leur rôle reste en 2005 controversé.

ANNEXE 5. PUBLICATIONS SUR LES FACTEURS DE RISQUE DE MÉLANOME

Tableau 30. Études sur les facteurs de risque de mélanome.

Auteur, année réf.	Type d'étude	Caractéristiques de l'étude
Bataille <i>et al.</i>, 2005 (51)	Étude rétrospective multicentrique européenne (France, Suède, Hollande, Royaume-Uni, Belgique) sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - 597 patients et 622 sujets témoins âgés de 18 à 49 ans. - Patients ayant un mélanome prouvé histologiquement, diagnostiqué entre décembre 1998 et juillet 2001. - Âge moyen des sujets : 38 ans (63 % de femmes). - Types de mélanomes : SSM 77 %, mélanome nodulaire 14 %. Indice de Breslow moyen : 1,48 mm. - Les critères d'exclusion étaient : les mélanomes de Dubreuilh, les mélanomes <i>in situ</i>, les seconds mélanomes, les patients incapables de répondre au questionnaire. - Les critères d'exclusion pour le groupe contrôle : antécédent de cancer cutané, impossibilité de répondre au questionnaire, patients non caucasiens. Les patients du groupe témoin étaient recrutés de façon différente suivant les pays (biais de recrutement). - Prise en compte des éléments suivants dans l'analyse : le phototype cutané (classification de Fitzpatrick), les antécédents de coups de soleil, l'histoire familiale de mélanome, l'exposition solaire (nombre de semaines de vacances au soleil, temps d'exposition, zones cutanées photo-exposées), le temps passé en région tropicale ou subtropicale, les habitudes de protection vestimentaire, l'utilisation d'écrans solaires, l'utilisation de lampes à bronzer (< 15 ans ou > 15 ans, nombre de séances et durée). <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les coups de soleil dans l'enfance et chez l'adulte étaient associés à un accroissement du risque de mélanome, mais cette association disparaissait après ajustement sur l'âge, le sexe et le phototype cutané. - Aucune association entre le risque de mélanome et le nombre de semaines passées dans des climats ensoleillés après l'âge de 14 ans (OR ajusté* = 1,1 / IC_{95%} = 0,89-1,4). - Association significative entre le risque de mélanome et le nombre de nævus (OR ajusté* pour n > 50 nævus = 6,5 / IC_{95%} = 4,0-10,6). - Aucune association entre le nombre de nævus et l'utilisation des lampes à bronzer.
Raiss <i>et al.</i>, 2004 (52)	Étude rétrospective française sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont suivi pendant 26 ans (1976-2002) une cohorte de 152 malades ayant reçu plus de 150 séances de photothérapie. - Les critères d'inclusion étaient les patients ayant eu un suivi régulier dans le service de dermatologie et les patients ayant répondu à une convocation pour un examen clinique et ayant bénéficié d'une biopsie cutanée en cas de lésion suspecte. - Au total, 106 malades ont été retenus, les 46 autres ayant été perdus de vue ou décédés sans que l'on en connaisse l'étiologie. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur les 106 patients inclus aucun mélanome n'était observé.
Berg et Lindelöf, 2003 (55)	Étude prospective suédoise sur le risque de mélanome chez les sujets ayant un nævus congénital géant.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont mené, à partir du registre des naissances (2 198 619 nouveau-nés entre 1973 et 1993) et du registre du cancer, une étude sur les mélanomes survenus chez des 3 922 sujets ayant un nævus congénital. - Les nævus congénitaux inclus étaient de superficie égale à 2 % de la surface corporelle ou ayant un diamètre minimum de 20 cm. - La durée de suivi était de 15 ans. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 % des nævus congénitaux (146 cas) étaient des nævus géants et 93 % étaient < 20 cm. - Sur les 1 058 enfants suivis, 2 ont développé un mélanome. - Les auteurs concluaient que les nævus congénitaux non géants ne prédisposaient pas au risque d'avoir un mélanome

Tableau 30 (suite). Études sur les facteurs de risque de mélanome.

Auteur, année réf.	Type d'étude	Caractéristiques de l'étude
DiFronzo et al. , 2001 (56)	Étude rétrospective américaine sur le risque de second mélanome chez les sujets ayant été traités pour un mélanome.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont analysé les données de 9 000 patients pour lesquels un mélanome a été diagnostiqué et traité entre 1971 et 1999. - Pour limiter les facteurs de confusion dus à la radiothérapie et aux traitements immunosuppresseurs, les patients ayant un autre type de cancer traité en même temps ont été exclus de l'étude, ainsi que les patients ayant moins de 1 an de suivi, soit au total 94 patients. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - 114 patients des 3 310 ayant été traités pour un mélanome de stade I et II (classification de l'AJCC) ont eu un second mélanome (soit 3 %). - 82 des 114 patients avaient des données disponibles pour les deux mélanomes. Chez 3 patients, le stade de l'AJCC était inférieur pour le second mélanome, chez 41 il était inchangé. Seulement 2 patients avaient un second mélanome de stade plus élevé.
Gallagher et al. , 2005 (46)	Méta-analyse italienne de la littérature sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur les 13 études identifiées, 10 études ont été retenues (9 études cas-témoins, 1 étude de cohorte) sur la base des critères suivants : étude cas-témoins, études de cohorte, publication précisant l'<i>odds ratio</i> (OR) et son intervalle de confiance, exclusion des études sur la PUVA-thérapie. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec précaution du fait de la longue période (20 ans) de recueil des données et des biais en résultant (les méthodologies ne sont pas les mêmes, les lampes et les systèmes de mesure ont changé). - Une association positive entre le risque de survenue d'un mélanome et l'utilisation des lampes à bronzer était observée dans 8 études (une des études montrait une association inverse) sur les 10 incluses. La significativité de l'association n'était pas précisée par les auteurs. - Il y avait une hétérogénéité significative ($p = 0,024$) entre les études liées au fait qu'elles avaient été conduites sur une longue période avec des méthodologies différentes. - 5 études permettaient d'étudier le risque de survenue d'un mélanome en fonction de l'âge de début des expositions aux UV des lampes à bronzer. Elles montraient une association positive avant 30 ans ($OR = 1,7 / IC_{95\%} = 1,3-2,2$), mais seules 2 études étaient statistiquement significatives (p non précisé par les auteurs). - 6 études permettaient d'évaluer le risque en fonction de la durée et de la fréquence des expositions et montraient une association positive ($OR 1,6 / IC_{95\%} = 1,2-2,1$). - Les auteurs concluaient que l'usage de lampes à bronzer augmentait le risque de survenue d'un mélanome.
Gandini et al. , 2005 (45)	Méta-analyse des données sur le risque de mélanome chez les sujets ayant : - des antécédents familiaux de mélanome ; - des antécédents personnels d'altérations cutanées liées à une exposition solaire chronique ; - des antécédents personnels de cancers cutanés ; - en fonction de leur phénotype.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - 60 études, publiées avant septembre 2002, ont été retenues sur la base des critères de sélection définis par les auteurs (voir <i>supra</i>). - Ces études totalisaient 28 157 cas de mélanome. - 33 études concernaient les pays européens, 20 le nord de l'Amérique, 4 l'Australie, 1 l'Argentine, le Brésil ou Israël. - 2 études étaient des études de cohorte ; 58 étaient des études cas-témoins. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque relatif de développer un mélanome en présence de lésions précancéreuses et/ou cancéreuses était de 4,3 ($IC_{95\%} = 2,8-6,5$). - Le risque relatif de développer un mélanome en présence d'altérations cutanées liées à une exposition solaire chronique (type héliodermie) était de 2,0 ($IC_{95\%} = 1,2-3,3$). - Les autres résultats sont rapportés dans le texte du chapitre <i>Revue de la littérature sur le mélanome</i> paragraphe II.2.2.

Tableau 30 (suite). Études sur les facteurs de risque de mélanome.

Auteur, année réf.	Type d'étude	Caractéristiques de l'étude
Gandini et al. , 2005 (43)	Méta-analyse des données sur le risque de mélanome et l'exposition solaire	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition aux rayons ultraviolets (UV) était classée en exposition intermittente correspondant aux activités de loisirs (sports aquatiques, vacances dans des endroits ensoleillés) et exposition chronique correspondant à une exposition solaire professionnelle. - Les auteurs ont utilisé comme définition du coup de soleil ("sunburn") la réaction inflammatoire qui survient à la suite d'une exposition de la peau à une radiation solaire intense. Les études différençaient le coup de soleil dans l'enfance (< 15 ans) ou chez l'adulte (> 19 ans). - Sur les 109 publications identifiées, 26 ont été éliminées car ne répondant pas aux critères de sélection définis par les auteurs ((études cas-témoins, études de cohorte, études transversales; méthode statistique utilisée détaillée; information suffisante sur le risque relatif; indépendance des études pour éviter les doublons; résultats rapportés comparables entre eux; populations étudiées homogènes et âge ≥ 19 ans. Les études systématiquement éliminées concernaient les nævus des paumes, des plantes ou vulvaires). - Les 57 articles identifiés correspondaient à 38 671 cas de mélanomes. - 32 études concernaient les pays européens, 19 le nord de l'Amérique, 2 l'Australie, 1 la Nouvelle-Zélande, l'Argentine, le Brésil ou Israël. - Il existait une hétérogénéité importante entre les études. Les variations dans les risques relatifs étaient liées à de nombreux facteurs dont la diversité des définitions de l'exposition solaire intermittente. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats sont rapportés dans le texte du chapitre <i>Revue de la littérature sur le mélanome</i> paragraphe II.2.2. - Le risque relatif d'avoir un mélanome était significativement plus élevé ($p = 0,036$) dans les populations à fort pourcentage de sujets blonds (pays situés dans des latitudes hautes).
Gandini et al. , 2005 (44)	Méta-analyse des données sur le risque de mélanome en fonction du nombre de nævus commun et/ou atypiques.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur les 590 publications identifiées, 543 ont été éliminées car ne répondant pas aux critères de sélection définis par les auteurs (voir <i>supra</i>). - Les 47 études sélectionnées totalisaient 24 755 sujets (42 % de patients, 58 % de témoins). - 25 études concernaient les pays européens, 15 l'Amérique du Nord, 6 l'Australie et 1 l'Argentine. - Les définitions retenues par les auteurs pour les lésions mélanocytaires (macule ou une papule pigmentée brune ou noire bien limitée et plus sombre en couleur que la peau environnante) et les nævus atypiques (nævus ayant une composante maculeuse sur au moins une zone et présentant 3 des critères suivants : bordures mal définies, taille ≥ 5 mm, polychromie, contours irréguliers, présence d'un érythème) étaient celle de l'IARC (<i>International Agency for Research on Cancer</i>). - Les études analysées soit précisaient s'il y avait absence ou présence de nævus atypiques sans préjuger de leur nombre (13 études), soit mentionnaient le nombre de nævus atypiques (15 études). - Les patients étaient considérés comme ayant une histoire familiale de mélanome quand il y avait un ou plusieurs mélanomes chez les parents au premier degré. - Les études analysant les cas de syndrome familial du nævus atypique n'ont pas été prises en compte car, selon les auteurs, il s'agit d'un syndrome rare (< 5 % de l'incidence totale des mélanomes; source de cette donnée non précisées par les auteurs) et que les patients nécessitent un suivi particulier. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats sont rapportés dans le texte du chapitre <i>Revue de la littérature sur le mélanome</i> paragraphe II.2.2.

Tableau 30 (suite). Études sur les facteurs de risque de mélanome.

Auteur, année réf.	Type d'étude	Caractéristiques de l'étude
Hemminki et al. , 2003 (57)	Étude rétrospective suédoise sur le risque de mélanome chez les sujets ayant des antécédents familiaux de cancer cutané.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont comparé l'occurrence d'un mélanome entre les parents et les descendants et entre les membres de la fratrie. - Cette étude s'appuie sur la base de données des cancers suédoise qui a colligé le suivi de 10 millions de personnes entre 1961 et 1998. - 24 818 mélanomes invasifs ont été identifiés dont 5 510 étaient des mélanomes <i>in situ</i>. - Les rapports d'incidence standardisés (cas incidents rapportés aux cas attendus dans la même catégorie d'âge) ont été calculés pour évaluer le risque de mélanome dans la descendance ou la fratrie d'une personne ayant eu un mélanome. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats sont rapportés dans le texte du chapitre <i>Revue de la littérature sur le mélanome</i> paragraphe II.2.2.
Lindelöf et al. , 1999 (49)	Étude suédoise sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'étude incluait 4 799 patients traités par PUVA-thérapie entre 1974 et 1985. - Le suivi était de 15 ans. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune augmentation du risque de développer un mélanome n'était observée.
Marghoob et al. , 1996 (54)	Étude prospective américaine sur le risque de mélanome chez les sujets ayant un nævus congénital géant.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cette étude a inclus 92 patients avec un nævus congénital géant et les a suivis pendant 5,4 ans en moyenne afin d'évaluer le risque de mélanome. Le nævus congénital était considéré comme géant sur la base d'un diamètre > 20 cm ou qui, prédictivement, aurait atteint cette taille à l'âge adulte. - Les nævus congénitaux inclus avaient soit un diamètre > 20 cm, soit auraient atteint ce diamètre à l'âge adulte. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 des 92 sujets (3 %) inclus ont développé un mélanome (2 au niveau du système nerveux central et 1 dans le rétropéritoine). - Le risque cumulatif sur 5 ans d'avoir un mélanome était estimé égal à 4,5 % (IC₉₅ % = 0-9,3 %). - Le risque relatif ajusté à la population d'origine caucasienne était estimé élevé (RR = 2,4 ; p < 0,001). - Les auteurs précisait que la résection chirurgicale complète du nævus congénital géant ne permettait pas d'éviter le développement d'un autre mélanome au niveau de sites extracutanés
Stern , 2001 (48)	Étude prospective américaine sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont suivi une cohorte de patients traités par PUVA-thérapie entre 1975 et 1976 et évalué le nombre de mélanomes observés dans cette population. - Le suivi des patients a été effectué régulièrement tout au long de l'étude, soit par interrogatoire (18 fois), soit par un examen dermatologique standardisé (9 fois). - Sur 1 380 patients inclus, 822 ont été suivis jusqu'en 1990, 160 ont été perdus de vue et 398 sont décédés. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 patients sur les 1 380 inclus ont développé un mélanome. - Le risque relatif pour les patients ayant reçu plus de 200 séances de PUVA-thérapie était de 2,9 (IC₉₅ % = 1,3-6,4).
Veierød et al. , 2003 (50)	Étude prospective norvégienne sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont suivi une cohorte de 106 379 femmes suédoises et norvégiennes âgées de 30 à 50 ans au moment de leur inclusion en 1990-91, afin d'évaluer les conséquences de l'utilisation des lampes à bronzer. - La durée moyenne de suivi était de 8,1 ans. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pendant la période de suivi, 188 cas de mélanomes étaient diagnostiqués. - Les femmes ayant utilisé un solarium au moins une fois par mois entre 10 et 39 ans avaient un risque augmenté d'avoir un mélanome (RR = 1,5 / IC₉₅ % = 1,0-2,3). - Le risque maximal était observé pour la tranche d'âge 20-29 ans (RR = 2,6 / IC₉₅ % = 1,5-4,5).

Tableau 30 (suite). Études sur les facteurs de risque de mélanome.

Auteur, année réf.	Type d'étude	Caractéristiques de l'étude
Wang <i>et al.</i>, 2001 (47)	Revue de la littérature américaine sur le risque de mélanome et l'exposition aux UV artificiels.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les études analysées présentaient de nombreux biais méthodologiques : plusieurs études ne donnaient aucune précision sur la nature des lampes utilisées ; il y avait un biais de surveillance pour le rappel des patients ; les facteurs de confusion n'étaient pas pris en compte (exemple : association d'une exposition aux UV artificiels et d'une exposition solaire chronique). <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs concluaient qu'il pouvait y avoir une relation entre l'utilisation de lampes à bronzer et la survenue d'un mélanome, mais que les études disponibles ne permettaient pas de conclure.
Watt <i>et al.</i>, 2004 (53)	Revue de la littérature américaine sur le risque de mélanome chez les sujets ayant un nævus congénital géant.	<p>Descriptif de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ont analysé les études publiées entre 1966 et 2002, soit 8 études (5 prospectives, 3 rétrospectives). - Au total, 432 sujets ayant un nævus congénital géant ont été inclus et suivis entre 0,7 et 10,5 ans (suivi moyen de 6,2 ans). - Les <i>critères d'inclusion</i> étaient les suivants : patients non porteurs de mélanome au moment de l'inclusion ; études mentionnant le nombre de patients développant un mélanome ou non (contrôle) ; nævus de superficie égale à 2 % de la surface du corps ou ayant un diamètre minimum de 20 cm ; études précisant la durée du suivi ; études incluant au moins 5 patients. - Les <i>critères d'exclusion</i> étaient les suivants : études rapportant les données d'une autre étude ; études n'évaluant pas le risque de mélanome ; études incluant des patients ayant déjà une transformation maligne d'un nævus congénital ; études dans lesquelles la superficie du nævus congénital n'était pas précisée ; études dans lesquelles le diamètre des nævus congénitaux était < 20 cm ; études ne précisant pas la durée du suivi ; séries de cas dans lesquelles deux investigateurs ont extrait indépendamment les données. <p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'existence d'un nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance) prédispose au risque de développer un mélanome. - 12 patients sur les 432 ont développé un mélanome malin pendant la durée de suivi, dont 10 sur le nævus géant. - L'incidence du mélanome observée chez ces patients était 2 599 fois plus élevée que la valeur attendue dans une population générale théorique de 120 sujets ayant la même distribution d'âges (IC_{95 %} = 844-6 064).

UV = ultraviolets ; IC_{95 %} = intervalle de confiance.

ANNEXE 6. COÛT GLOBAL DE PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME DANS LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Tableau 31. Caractéristiques des études sélectionnées.

Auteurs, année, réf, pays	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Tsao <i>et al.</i> , 1998 (73), États-Unis	Étude de coûts fondée sur une modélisation	<p>Étude rétrospective fondée sur un modèle décisionnel statique.</p> <p>Objectif : évaluation du coût direct annuel de diagnostic et de traitement des cas incidents de mélanome en distinguant les stades de gravité.</p> <p>Population : 40 300 individus diagnostiqués avec un mélanome en 1997 aux États-Unis (données issues du <i>National cancer statistics</i>). La ventilation selon les stades de gravité était la suivante (estimation selon une étude réalisée à l'université d'Alabama) : 59 % au stade I, 23 % au stade II, 8 % au stade III, 4 % au stade IV et 6 % à un stade inconnu.</p> <p>Suivi : une année.</p> <p>Hypothèse : 25 % cas diagnostiqués au stade I sont suivis par un spécialiste, 75 % des stades II.</p> <p>Type de coûts analysés : les coûts directs incluaient le diagnostic, les consultations de suivi, le traitement chirurgical, les traitements médicamenteux (radiothérapie, chimiothérapie, IFN) et les soins de fin de vie. N'étaient pas inclus : le coût de la biopsie pour les lésions non mélanocytaires dépistées, le coût du diagnostic et du traitement des mélanomes <i>in situ</i>, le coût du suivi des mélanomes identifiés par le passé, le coût du dépistage, le coût des récurrences.</p> <p>Les ressources consommées étaient issues des données de la littérature et des bases de données du centre du mélanome de l'hôpital général du Massachusetts et du centre universitaire médical de Boston ; les coûts unitaires étaient issus des remboursements Medicare (Boston 1997) ; coûts exprimés en US\$ 1997.</p> <p>Perspective : Medicare.</p>
Résultats		Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> Le coût total annuel de prise en charge des mélanomes nouvellement diagnostiqués en 1997 était estimé à 563 millions US\$, soit un coût moyen par patient de 563 M/43 600 = 12 913 US\$: le coût du diagnostic et du suivi représentait respectivement 4,7 % (27 millions US\$) et 5,7 % (32 millions US\$) du coût total annuel. Les soins de fin de vie représentaient 200 millions US\$ (35 % du coût total annuel), le traitement par IFN représentait 151 millions US\$ (27 %). Les stades I et II représentaient chacun 5 % (31 millions US\$) du coût total annuel ; les stades III et IV représentaient respectivement 34 % (191 millions US\$) et 55 % (309 millions US\$) du coût total annuel. Le coût global annuel de la prise en charge d'un mélanome de stade III ou IV (41 670 US\$ par patient ou 42 410 US\$ par patient) était environ 32 fois supérieur au coût annuel de la prise en charge d'un mélanome de stade I (1 310 US\$ par patient). 		<ul style="list-style-type: none"> Le coût global de prise en charge des mélanomes était sous-estimé : <ul style="list-style-type: none"> nombreux coûts exclus, notamment le coût du dépistage ; les coûts associés au diagnostic fortuit de cancers non mélanocytaires n'étaient pas inclus ; les coûts indirects n'étaient pas reportés. Aucune des hypothèses formulées par les auteurs n'a été testée par une analyse de sensibilité.

Tableau 31 (suite). Caractéristiques des études sélectionnées.

Auteurs, année, réf, pays	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Hillner <i>et al.</i> , 2001 (74), États-Unis	Étude de coûts	<p>Étude rétrospective monocentrique.</p> <p>Objectif : évaluation du coût direct par patient de prise en charge d'un mélanome métastaté (stade III ou IV) à partir d'une cohorte de 100 patients et des données d'un centre spécialisé dans le traitement de ce type de cancer cutané (<i>University of Pittsburgh Cancer Institute</i>).</p> <p>L'objectif secondaire était d'analyser l'impact de ce type de cancer sur le système nerveux central (SNC) en distinguant les patients dont le SNC : était atteint avant la prise en charge dans le centre, a été atteint avant le décès du patient, n'a pas été atteint.</p> <p>Population : 100 cas incidents inclus dans le centre entre 1997 et 1998 (âge médian 51 ans).</p> <p>Suivi : une année. Recueil individuel sur une cohorte.</p> <p>Coûts et ressources : valorisation des consultations, examens d'imagerie, hospitalisation, complications, traitements (chirurgie, immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie), et soins en fin de vie.</p> <p>Les ressources consommées étaient issues du centre évalué ; les coûts unitaires étaient issus de bases de données américaines, notamment le <i>Healthcare Cost and Utilisation Project</i> (HCUP) et la base de données Medicare par <i>Diagnosis related Group</i> (DRG). Lorsque seules les charges étaient disponibles, les coûts étaient estimés sur la base de 60-70 % des charges ; coûts exprimés en US\$ 1996.</p> <p>Perspective : le système de santé américain.</p>
Résultats	Commentaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Le coût moyen annuel de prise en charge d'un mélanome métastaté était de 59 440 US\$ par patient, dont 63 % étaient associés aux soins hospitaliers. • Ce coût moyen annuel était de 30 700 US\$ par patient si on excluait les coûts associés aux protocoles expérimentaux (87 % des patients étaient inclus dans un protocole thérapeutique). • 71 % des patients ont été hospitalisés ; la durée moyenne de séjour hospitalier était de 7,3 jours. • La survie médiane était de 9 mois. • Les métastases étaient présentes principalement dans les poumons et dans le système nerveux central. • Les coûts par patient selon l'atteinte ou non du SNC étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> - 56 500 \$: SNC atteint avant PEC dans le centre - 51 600 \$: SNC atteint avant le décès - 78 000 \$: pas d'atteinte du SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> • En raison du caractère rétrospectif de l'étude, les données étaient sujettes à des biais, notamment en l'absence de données pour certains patients. • Les ressources étaient spécifiques au lieu de l'étude : étude monocentrique sur un centre spécialisé dans le traitement de ce type de cancer et étaient difficilement extrapolables à d'autres centres. • Hillner justifiait les coûts supérieurs à ceux de Tsao pour les mélanomes métastasés : dans son échantillon de patients, une proportion plus grande de patients a nécessité une radiothérapie ou une chimiothérapie en raison des complications. 	

Tableau 31 (suite). Caractéristiques des études sélectionnées.

Auteurs, année, réf, pays	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Nilsson <i>et al.</i> , 2003 (75), Suède	Étude de coûts fondée sur une modélisation	<p>Étude rétrospective.</p> <p>Objectif : évaluation du coût annuel de prise en charge des affections cutanées causées par les UV à partir des données de la province de Stockholm.</p> <p>Population : 26 848 patients de la province de Stockholm traités pour cancers cutanés (en ambulatoire ou à l'hôpital) dont 2 785 pour mélanomes. La province de Stockholm représente 1/5^e de la population suédoise.</p> <p>Aucune indication sur le stade de gravité du mélanome n'est disponible.</p> <p>Suivi : une année.</p> <p>Type de coûts analysés : les coûts directs et indirects ont été inclus. Les coûts directs incluaient les coûts hospitaliers, les coûts de prise en charge des patients en ambulatoire, les soins primaires et le traitement médicamenteux (uniquement pour les mélanomes). Les coûts indirects concernaient les mélanomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes basocellulaires. Ils ont été calculés à partir du nombre de jours à l'hôpital et des données sur les arrêts de travail (BDD de Stockholm), puis valorisés à partir des salaires moyens de la région.</p> <p>Les ressources consommées et les coûts étaient issus d'une base de données du <i>Stockholm County Council</i> et des dossiers informatiques des patients suivis au <i>Skytteholm Health Care Centre</i>.</p> <p>Les coûts ont été exprimés en SEK 1999 et 2000 puis convertis au taux de change 1 US\$ = 10 SEK. Le coût unitaire de prise en charge a été rapporté par patient malade (sur les 26 848) et non pas par patient dans chaque pathologie (2 735 pour le mélanome par ex.).</p> <p>Perspectives : le système de santé suédois et la société.</p>
Résultats	Commentaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Le coût global annuel de prise en charge des 3 types de cancers cutanés (mélanomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes basocellulaires) était estimé à 162 391 millions de SEK, dont plus de 110 millions de SEK pour le mélanome (84 % du coût global). • Le coût moyen de prise en charge du mélanome par patient atteint d'une affection cutanée était estimé à 4 100 SEK ; les coûts indirects représentaient 80 % du coût global (près de 87 millions de SEK). • Lorsque le coût total était rapporté à la population atteinte de mélanome, le coût moyen par patient était de 39 630 SEK. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les coûts de transport ou d'aide à domicile n'ont pas été inclus parce que considérés comme négligeables. - Les pensions d'invalidité n'ont pas été prises en compte. - Les répercussions sur la qualité de vie des patients atteints de mélanome n'ont pas été évaluées. - Aucune analyse de sensibilité n'est présentée. - Les coûts n'ont pas été actualisés du fait de la période de suivi inférieure à 2 ans. 	

ANNEXE 7. PRÉSENTATION DE LA DERMOSCOPIE

Le texte des paragraphes « Principe de fonctionnement » et « Descriptif technique » n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse critique de la littérature. Il est issu des notices techniques des fabricants (*DermLite, Heine, Riestler, Kawemed, Dermogenius*).

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

Lors d'une observation à l'œil nu, avec une source de lumière directement incidente, les rayons lumineux qui traversent la peau sont soumis à trois phénomènes :

- la *réflexion*, due aux différences de densité optique et d'indices de réfraction des milieux traversés (air, couche cornée de la peau, pigments, vaisseaux, etc.) ;
- l'*absorption*, due aux pigments (mélanine, hémossidérine, hémoglobine des vaisseaux) ;
- la *transmission* vers des couches plus profondes.

La dermoscopie permet de ne visualiser que les rayons lumineux réfléchis par les structures profondes de la peau du fait de :

- l'*aplanissement* de la surface cutanée à l'aide d'une lentille grossissante plaquée contre la peau ;
- la réduction de l'indice de réfraction air/peau à l'aide d'un liquide d'immersion appliqué entre la peau et la lentille ;
- la limitation de la réflexion des rayons à la surface cutanée.

DESCRIPTIF TECHNIQUE

Le dermoscope est constitué d'une lentille grossissante et d'une source de lumière. Son utilisation nécessite un liquide d'immersion qui fait office de contact entre la peau et la lame de verre de la lentille du dermoscope. Un descriptif technique par marque est présenté dans le *tableau 32*.

- La *lentille* a généralement un grossissement de dix fois. L'observation se fait avec l'œil à travers un oculaire. Certains dermoscopes ont comme accessoire une bague permettant d'adapter un objectif d'appareil photographique sur l'oculaire. Une mise au point (réglage de la distance focale) est possible, afin d'obtenir la netteté optimale à différentes profondeurs de la peau. Une lame de verre sert de contact entre la lentille grossissante et la peau. Cette lame peut être graduée pour permettre la mesure des structures pigmentées.
- L'*éclairage* interne peut utiliser soit des diodes électroluminescentes blanches, soit des ampoules à incandescence. Dans les deux cas, il forme une couronne autour de l'oculaire d'observation. Le spectre lumineux émis doit être proche de celui de la lumière du jour pour ne pas fausser les couleurs des structures observées. Les batteries qui permettent l'alimentation de l'éclairage sont logées dans le manche du dermoscope.
- Le *liquide de contact* peut être de plusieurs natures : huile, alcool, eau ou gel aqueux. L'influence de la qualité des liquides d'immersion et de la manière de les utiliser sur l'interprétation des lésions observées a été évaluée au cours d'une étude publiée en 2003 par Gewirtzman *et al.* (191). Le meilleur liquide d'immersion était l'alcool à 70 % qui donnait les photographies les plus nettes pour l'interprétation. Il pouvait être utilisé sur la plupart des zones cutanées, excepté les muqueuses et les contours des yeux où il était préférable d'utiliser un gel aqueux.

SÉMILOGIE DES IMAGES DERMOSCOPIQUES

La sémiologie des images dermoscopiques comprend les éléments suivants (99) :

- La *couleur* peut varier du marron-fauve au noir. La multiplicité des couleurs (N = 5-6) est un signe de malignité, mais la notion de multiplicité des couleurs peut varier d'un médecin à l'autre.
- L'*asymétrie* de la lésion s'apprécie par comparaison des 2 moitiés de la lésion selon l'axe principal de symétrie. L'asymétrie est un signe de malignité, mais la notion d'asymétrie est plus difficile à évaluer pour les lésions de petit diamètre.
- Les *globules* sont des structures rondes ou ovalaires dont la couleur varie du brun-noir au rouge. Leur diamètre est variable, > 0,1 mm. Ils correspondent à des thèques, des mélanocytes pigmentés ou des mélanophages situés dans la partie superficielle du derme.
- Les *points* ou *mottes* sont des structures rondes ou polyédriques, petites (diamètre < 0,1 mm), dont la couleur varie du noir au gris. Ils correspondent à des accumulations de pigments dans le derme superficiel.

- Les *taches d'encre* correspondent à une concentration importante de mélanine située soit au niveau de l'épiderme, soit du derme (elles peuvent cacher les structures sous jacentes).
- Le *réseau pigmentaire* correspond à la présence du pigment mélanique le long de la jonction dermo-épidermique. Sa présence est pathognomonique de l'origine mélanocytaire de la lésion, mais son absence n'exclut pas cette origine. Son aspect varie avec le caractère bénin ou malin de la lésion (*tableau 33*).
- Les *pseudopodes* correspondent à la phase de croissance radiale du mélanome (intra-épidermique ou jonctionnelle). Ils ont un aspect de projections bulbeuses reliées soit à la tumeur soit au réseau pigmenté. Leur couleur varie du brun-roux au noir.
- Les *stries radiales* correspondent également à la phase de croissance radiale du mélanome. Elles ont l'aspect d'extensions linéaires et parallèles distribuées de façon radiale et asymétrique.
- Les *zones de régression* correspondent au remplacement du pigment par une zone cicatricielle.
- Certains éléments sémiologiques sont caractéristiques d'une kératose séborrhéique comme les pseudo-kystes cornés, les pseudo-comédons et les fissures ou d'un carcinome basocellulaire comme les structures digitiformes (en forme de feuille d'érable), en roue dentée, les nids ovoïdes, et les télangiectasies arborescentes.

Tableau 32. Descriptif technique des appareils de dermoscopie (source : notices techniques des fabricants).

Modèle Distributeur	Fabricant, pays, site Web, marquage CE	Éclairage	Adaptation appareil photo	Diamètre (mm) de la zone cutanée examinée	Particularités, accessoires
- Pro DP-R - Laboderm	- 3GEN / DermLite - Autriche - Classe I	- DEL blanches	Oui, adaptateur pour différentes marques	25	- Ne nécessite pas de liquide de contact - Utilise un filtre polarisant la lumière réfléchi par la peau - Graduation pour mesurer les lésions - Pas d'oculaire de correction dioptrique (pour porteurs de lunettes)
- Delta20 - Laboderm	- HEINE - Allemagne - www.heine.com - Classe I	- DEL blanches	Oui, gamme Nikon coolpix uniquement	8 à 23	- Oculaire avec correction dioptrique possible - Lame de contact amovible pour mesure des lésions
- Ri-derma - NM médical (Asnières)	- RIESTER - Allemagne - Classe I	- Halogène standard - Ou xénon	Non	Non précisé (environ 23)	- Pas d'oculaire avec correction dioptrique - Lame de contact amovible pour mesure des lésions
- Eurolight D30 - Dupont médical (Nancy)	- KAWE - Allemagne - Classe I	- Halogène	Non	25	- Pas d'oculaire avec correction dioptrique - Lame de contact amovible pour mesure des lésions
DermoGenius - Abadia technologie (Paris)	- LINOS/Rodenstock - Allemagne - Classe I	- DEL blanches	Oui (gamme Nikon coolpix uniquement)	8 à 21	- Oculaire de visualisation avec lentille asphérique pour porteurs de lunettes - Lame de contact amovible pour mesure des lésions

DEL = diodes électroluminescentes

Tableau 33. Variation de la texture du réseau pigmenté en dermoscopie d'après Serruys, 2002 (99).

Analyse de la texture du réseau pigmenté	Aspect en faveur de	
- Homogénéité du réseau	- Couleur homogène - Répartition homogène du maillage - Estompe progressive du réseau en périphérie	- Lésion bénigne - Mais aussi dans 7 % des mélanomes
- Réseau irrégulier	- Maillage plus large - Zones situées entre les mailles du réseau de formes irrégulières - Arrêt brutal du réseau en périphérie	- Nævus atypique - Mélanome <i>in situ</i> ou invasif
- Réseau en négatif ou inversé	- Maillage ayant l'aspect de zones claires - Zones situées entre les mailles du réseau foncées	- Nævus de Spitz pigmenté - Nævus atypique - Mélanome invasif
- Dépigmentation ou hypopigmentation	- Zones de l'épiderme contenant moins de mélanine et dépourvues de réseau pigmentaire	- Lésion bénigne quand elle est centrale et régulière - Lésion maligne ou nævus atypique quand elle est irrégulière et périphérique

ANNEXE 8. ÉTUDES SUR LA PERFORMANCE DE LA DERMOSCOPIE

Tableau 34. Caractéristiques des 27 études sélectionnées dans la revue de la littérature de Kittler *et al.*, 2002 (108).

Auteur, année, réf, pays.	Nbre lésions [% mélanomes]	Type d'étude	Formation médecin	Critère diagnostique	Support visuel	Technique utilisée [grossissement]	Mode de diagnostic
Argenziano <i>et al.</i> , 1998 (87), Italie.	342 [34]	P	Experts Non-Experts	Score* Abécédaire Multicritères	Photo	D [×10]	Consensus
Bauer <i>et al.</i> , 2000 (192), Italie.	279 [15]	P	Experts	Multicritères	Patient	D [×16×40]	Consensus
Benelli <i>et al.</i> , 1999 (109), Italie.	401 [15]	P	Experts	Score*	Patient	NP	NP
Binder <i>et al.</i> , 1994 (193), Autriche.	100 [40]	R	Experts	Multicritères	Photo	NP	Consensus
Binder <i>et al.</i> , 1995 (110), Autriche.	240 [14]	P	Experts Non-experts	Multicritères	Photo	D [×16]	Individuel
Binder <i>et al.</i> , 1997 (111), Autriche.	100 [37]	P	avant/après Formation	Multicritères	Photo	D [×16]	Individuel
Binder <i>et al.</i> , 1999 (102), Autriche.	250 [16]	P	Experts Non-Experts	Abécédaire Multicritères	Photo	D [×16]	Individuel
Carli <i>et al.</i> , 1998 (112), Italie.	15 [27]	P	Experts	Multicritères	Photo	D [×10]	Individuel
Cristofolini <i>et al.</i> , 1994 (113), Italie.	220 [15]	P	Experts	Multicritères	Patient	D [×10]	Consensus
Dal Pozzo <i>et al.</i> , 1999 (194), Italie.	713 [22]	P	Experts	Score*	Photo	D [×10]	Consensus
Dummer , 1993 (114), Allemagne.	824 [3]	P	Experts	Multicritères	Patient	V [×25×400]	NP
Feldman <i>et al.</i> , 1998 (195), Allemagne.	500 [6]	NP	Experts	Abécédaire	Patient	NP	Individuel
Kittler <i>et al.</i> , 1998 (196), Autriche.	50 [46]	P	Experts	Multicritères	Photo	NP	Individuel
Kittler <i>et al.</i> , 1999 (197), Autriche.	356 [21]	P	Experts	Abécédaire	Photo	NP	Individuel
Krähn <i>et al.</i> , 1998 (115), Allemagne	80 [49]	P	Experts	NP	Patient	NP	NP
Lorentzen <i>et al.</i> , 1999 (116), Danemark.	232 [21]	R	Experts Non experts	Score* Multicritères	Photo	D [×10]	Individuel
Lorentzen <i>et al.</i> , 2000 (122), Danemark.	258 [25]	P	Experts Non-experts	Abécédaire	Photo	D [10]	Individuel

Tableau 34 (suite). Caractéristiques des 27 études sélectionnées dans la revue de la littérature de Kittler *et al.*, 2002 (108).

Auteur, année, réf, pays	Nbre lésions [% mélanomes]	Type d'étude	Formation médecin	Critère diagnostique	Support visuel	Technique utilisée [grossissement]	Mode de diagnostic
Menzies <i>et al.</i> , 1996 (198), Australie.	385 [28]	P	Experts	Score*	Photo	NP	NP
Nachbar <i>et al.</i> , 1994 (117), Allemagne.	172 [40]	P	Experts	Abécédaire	Patient	D [×10]	NP
Nilles <i>et al.</i> , 1994 (199), Allemagne.	209 [20]	P	Experts	Score*	NP	NP	NP
Seidenari <i>et al.</i> , 1998 (123), Italie.	90 [34]	P	Experts Non-experts	Multicritères	Photo	V [×10×20×50]	Individuel
Soyer <i>et al.</i> , 1995 (118), Autriche.	159 [41]	P	Experts	Multicritères	Patient	D [×6×10×40]	Individuel
Stanganelli <i>et al.</i> , 1998 (119), Italie.	30 [50]	R	Experts	Multicritères	Photo	D [×16×25]	Individuel
Stanganelli <i>et al.</i> , 2000 (120), Italie.	3329 [2]	P	Experts	Multicritères	Patient	D [×6 ×16] V[×6 ×40]	Individuel
Steiner <i>et al.</i> , 1987, (200) Autriche	318 [23]	P	Experts	Multicritères	Patient	D [×10]	Consensus
Stolz <i>et al.</i> , 1994 (103), Allemagne.	79 [61]	P	Experts	Abécédaire	Photo	D [×10]	Consensus
Westerhoff <i>et al.</i> , 2000 (121), Australie.	100 [50]	P	Avant/après formation	Score*	Photo	NP	Individuel

NP = non précisé ; M = mélanome ; D = dermoscopie ; V = vidéomicroscopie ; P = prospective ; R = rétrospective ; * = à chaque critère est attribué une valeur et la somme des critères est comparée à une valeur seuil au-delà de laquelle un diagnostic de mélanome peut être établi.

ANNEXE 9. PRÉSENTATION DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le texte ci-après n'a pas été rédigé selon les méthodes d'analyse critique de la littérature mais est issu d'une synthèse de différentes publications référencées ci-dessous et de l'avis de médecins anatomo-pathologistes faisant partie des groupes de travail et de lecture.

PRINCIPE DE L'EXÉRÈSE

Toute lésion suspecte d'être un mélanome justifie une exérèse complète allant jusqu'à l'hypoderme et passant au-delà des limites macroscopiques avec une marge de sécurité de 2 mm (6). La pièce d'exérèse est orientée et les marges d'exérèse sont marquées à l'encre avant la fixation. Elle doit être soigneusement manipulée avec la pince afin d'éviter les artefacts par écrasement (201).

L'exérèse peut être partielle (on parle alors de biopsie) dans 2 cas spécifiques (6,8,10,23,62) : 1) pour les lésions unguéales et péri-unguérales ; 2) pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile.

La biopsie sera répétée en cas de discordance entre l'examen clinique et l'examen histologique (la biopsie devra atteindre l'hypoderme et être effectuée dans la partie semblant être la plus épaisse de la lésion).

FIXATION DE LA PIÈCE D'EXÉRÈSE

La fixation est immédiate après l'exérèse. Elle s'oppose à la déshydratation des cellules et à l'altération des tissus. La pièce d'exérèse est immergée dans du formol tamponné à 10 % (ou AFA = mélange alcool-formol-acide acétique) qui sert de milieu de transport (une seule pièce d'exérèse par flacon de fixateur). Le volume de fixateur doit être de 10 à 20 fois le volume de la pièce d'exérèse à fixer. Les renseignements cliniques détaillés (identité du patient, âge, sexe, localisation et ancienneté de la lésion) doivent accompagner toute pièce d'exérèse adressée au médecin anatomo-pathologiste.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique comprend un examen macroscopique complété d'un examen histologique de la lésion, et donne lieu à un compte rendu anatomo-pathologique.

L'examen macroscopique est réalisé après une période de fixation minimale de 24 heures (12 heures pour une biopsie et plus de 24 heures pour une pièce d'exérèse de gros volume). Les *Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané* de 1998 (6) précisait que pour les petites lésions (2-5 mm) il faut faire un plan de coupe passant au ras de la lésion puis inclure toute la lésion (pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion). Si la lésion est un peu plus grande, il faut faire des coupes parallèles à son plus grand axe ou selon l'axe pour lequel les marges sont les plus étroites. Pour les lésions de grand volume, non incluables en entier, il est possible de faire des coupes parallèles au petit axe. L'important est d'échantillonner la tumeur en prenant à la fois les zones les plus invasives et la composante intra-épidermique latérale témoin de la phase de croissance horizontale du mélanome. Les coupes réalisées dans le bloc d'inclusion font 4-5 microns d'épaisseur. Elle sont étalées sur lame et colorées à l'hématoxyline-éosine ou l'hématoxyline-éosine-safran.

L'analyse immuno-histochimique n'est pas indispensable. Elle est utile dans le cadre d'une problématique de diagnostic différentiel. Les marqueurs utilisés sont les marqueurs mélanocytaires (PS100, HMB45, Melan a), épithéliaux (cytokératines), lymphoïdes (panleucocytaire, CD3, CD20).

Le *compte rendu anatomo-pathologique* (cf. page suivante) comprend le diagnostic avec son code ADICAP, l'épaisseur maximum en mm (indice de Breslow)^{xx}, l'état des marges d'exérèse, le niveau d'invasion^{xxi}, l'existence ou non d'une régression, l'existence ou non d'une ulcération ; les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent : existence d'embols^{xxii}, activité mitotique, perméation^{xxiii}, type cellulaire, stroma-réaction, croissance verticale ou horizontale (ce compte-rendu, ainsi que le descriptif des codes ADICAP ont été revus en 2005 par un groupe de travail de la Société Française de Pathologie chargée de mission par l'Institut National du Cancer).

^{xx} La mesure de l'épaisseur (en millimètres) selon la méthode de Breslow est la mesure de l'épaisseur maximum (zone la plus épaisse qui ne correspond pas forcément à la zone la plus invasive) de la lésion depuis la couche granuleuse la plus haute située dans l'épiderme (ou depuis le fond d'une ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur. Les embols sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris.

^{xxi} Correspond au niveau de Clark et Mihm : c'est la détermination du niveau d'invasion tumorale dans les différentes couches de la peau, variant de 1 à 5 selon l'extension croissante en profondeur.

^{xxii} Agglomérats de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins, lymphatiques intra et péri-tumoraux.

^{xxiii} La perméation correspond à des îlots tumoraux situés en dehors de la tumeur à n'importe quel niveau d'épaisseur cutanée dans un rayon de moins de 5 cm.

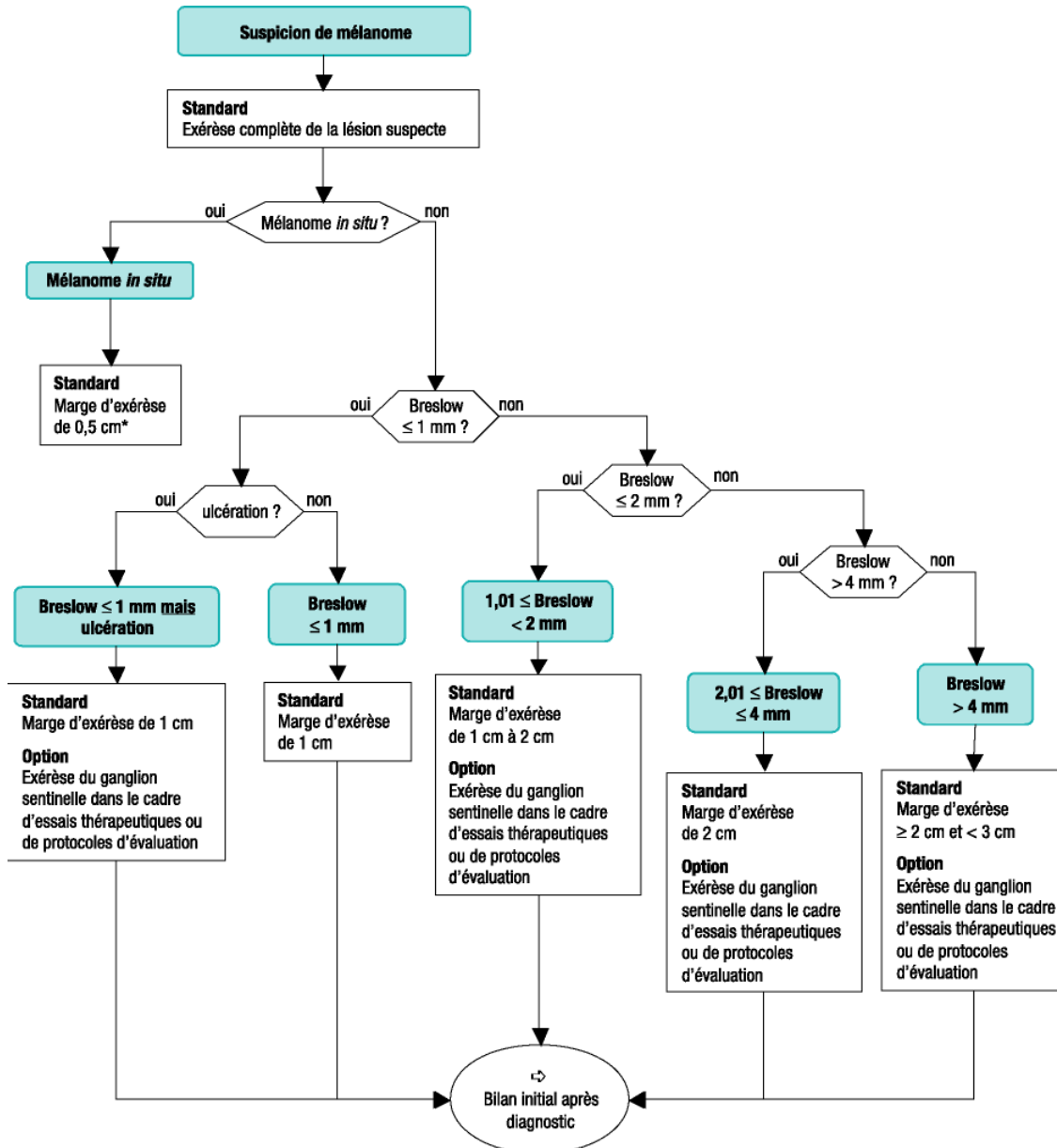
COMPTE RENDU STANDARDISÉ PATHOLOGIQUE DES MÉLANOMES CUTANÉS PRIMITIFS			
Nom :	_____	Prénom :	_____
		Sexe :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nom de jeune fille :	_____	N° de dossier :	_____
Né(e) le :	____/____/____	N° d'examen :	_____
Hôpital/clinique :	_____	Préleveur :	_____
		Pathologiste :	_____
Date intervention :	____/____/____	Date compte rendu :	____/____/____
RENSEIGNEMENTS CLINIQUES			
Siège	<input type="checkbox"/> tête et cou	<input type="checkbox"/> membres (hors zones glabres)	<input type="checkbox"/> tronc
	<input type="checkbox"/> zones glabres		
Siège en clair :	_____		
Type prélèvement	<input type="checkbox"/> biopsie	<input type="checkbox"/> exérèse	<input type="checkbox"/> amputation
EXAMEN MACROSCOPIQUE			
Prélèvement	<input type="checkbox"/> à l'état frais	<input type="checkbox"/> formol	<input type="checkbox"/> AFA
	<input type="checkbox"/> Bouin	<input type="checkbox"/> Hollande	<input type="checkbox"/> congélation
	<input type="checkbox"/> RNAlater		
Prélèvement orienté	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Schéma communiqué	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Taille du prélèvement	____x____ mm		
Encrage de la pièce	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Taille de la lésion	____x____ mm		
Marge minimale macroscopique	____ mm		
Photos	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Tumorotheque	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Fixateurs utilisés	<input type="checkbox"/> formol	<input type="checkbox"/> AFA	<input type="checkbox"/> Bouin
	<input type="checkbox"/> Hollande	<input type="checkbox"/> Autre	Si autre (en clair) :
EXAMEN MICROSCOPIQUE			
Numéro du bloc le plus représentatif	_____		
Classification du mélanome	_____		
	(1 = SSM 2 = mélanome de Dubreuilh (LMM) 3= ALM 4 = NM 5 = inclassable ou autre)		
Si autre, en clair	_____		
Épaisseur en mm (Breslow)	____,____		
	Si mélanome <i>in situ</i> , répondre 0		
Niveau (Clark)	____	(1 = I 2 = II 3 = III 4 = IV 5 = V)	
Existe-t-il une ulcération ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	
Existe-t-il une régression segmentaire ou complète ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	
Phase de croissance	<input type="checkbox"/> horizontale	<input type="checkbox"/> verticale	
Nombre de mitoses/mm ² dans le derme	____		
Si mélanome desmoplastique, existe-t-il un neurotropisme?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	
L'exérèse du mélanome est-elle complète?	<input type="checkbox"/>		
	(1 = oui 2 = non, latéralement 3 = non, en profondeur 4 = non, latéralement et en profondeur)		
CODES	CODE ADICAP	_____	CODES CIM 10 _____
	LÉSION	_____	
COMMENTAIRES			

© 2005 Société Française de Pathologie (SFP) ; fiche réalisée dans le cadre de la mission « Compte rendu - fiche standardisée en pathologie cancérologique » confiée par l'INCa à la SFP (février 2005).

ANNEXE 10. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DU MÉLANOME CHEZ LE DERMATOLOGUE

Stratégie diagnostique chez le dermatologue : arbre diagnostique présenté dans les Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané de 2005 (61).

© Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer



*Pour les mélanomes de Dubreuilh dans leur forme *in situ*, une marge de 1 cm est recommandée

ANNEXE 11. ÉTUDES ÉCONOMIQUES SUR LE COÛT ET L'EFFICACITÉ DES CAMPAGNES DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME

VALIDITÉ INTERNE DES ÉTUDES

Qualité méthodologique

La qualité méthodologique des études était globalement satisfaisante :

- elles comparaient toutes des campagnes de diagnostic précoce à l'absence de campagne (stratégie de référence) ;
- elles présentaient toutes le type de médecin concerné par le programme évalué. Il s'agissait soit de dermatologues (171,172), soit de médecins généralistes (173) ;
- elles décrivaient les populations cibles mais ne précisait pas l'effectif retenu pour le modèle ;
- elles évaluaient les bénéfices à long terme des programmes, l'efficacité du programme étant mesurée par le nombre d'années de vie gagnées ;
- elles utilisaient une perspective identique pour le calcul des coûts : le système de santé national. Dans l'étude de Beddingfield (172), l'auteur annonçait une perspective sociétale, mais l'analyse de l'étude a révélé que seuls les coûts directs médicaux étaient évalués. Généralement, les coûts incluaient le diagnostic et le traitement des mélanomes, voire des autres lésions suspectes qui n'ont pas conduit à un diagnostic de mélanome. Excepté l'étude de Garattini *et al.* (173), aucune des études n'a valorisé le coût de la campagne d'incitation au diagnostic (*i.e.* sensibilisation de la population *via* les médias).

Différences méthodologiques des études sélectionnées

La population cible, la fréquence de répétition de la campagne de diagnostic précoce et la période de suivi des patients différaient d'une étude à l'autre, rendant les résultats peu comparables.

- Dans l'étude italienne de Garattini *et al.* (173), la population cible était représentée par les 932 100 habitants de la ville de Bergame en Italie ; une campagne publique avait été menée, *via* les médias et des supports papier entre 1989 et 1991 pour inciter la population au diagnostic précoce du mélanome.
- Dans les modèles américains (171,172), l'ensemble des adultes de 20 ans ou plus, au sein de la population et présentant au moins un facteur de risque (peau claire, antécédents familiaux ou personnels de mélanome, exposition intense au soleil, nombre de nævus élevé) pour le mélanome, constituaient la population cible. Concernant la sensibilisation de la population, le modèle de Freedberg *et al.* (171) s'est inspiré de la journée annuelle de détection des cancers de la peau proposée par l'*American Academy of dermatology* (AAD) à des adultes volontaires. Le modèle de Beddingfield (172) n'apporte aucune précision sur les modalités de sensibilisation de la population : l'auteur compare la pratique courante à une population ayant un examen cutané complet de la peau par un dermatologue sans signe évocateur d'une lésion cutanée (patient asymptomatique).
- La période de suivi des sujets était de 6 (173) ou 10 ans (172), ou correspondait à la durée de vie du patient (171).

Critiques méthodologiques des études sélectionnées

- Les auteurs des études n'ont pas précisé leurs hypothèses de travail sur les taux de participation des populations cibles. Or le taux de participation a une influence importante sur l'évolution des ratios coût/efficacité et constitue un facteur clé de l'amélioration des campagnes de diagnostic précoce.
- Dans deux études (171,172), les campagnes de diagnostic précoce étaient supposées réalisées une seule fois alors que le mélanome peut potentiellement apparaître à n'importe quel moment de la vie. L'introduction de la répétition dans les modèles aurait fait varier les ratios coût/efficacité du fait d'une augmentation du coût.
- Les deux modèles ont souligné les limites de leurs données sur l'efficacité à long terme du diagnostic précoce (données issues de la littérature) qui, en 2005, n'a pas été démontrée par des essais randomisés ou des études de bonne qualité méthodologique. Ce constat impose la prudence sur l'interprétation des ratios coût/efficacité.

VALIDITÉ EXTERNE DES ÉTUDES

Les paramètres de l'évaluation économique ne sont pas transposables directement à un autre système de soins, notamment en ce qui concerne les coûts des campagnes d'incitation au diagnostic précoce, mais également les coûts de la prise en charge (consultations, traitements) et l'organisation des soins. La variabilité des pratiques de prise en charge surtout pour les mélanomes de stade III ou IV (traitements, suivi) introduit également une difficulté de transposition.

- L'organisation de la prise en charge peut varier d'un pays à l'autre : faut-il passer par un généraliste ou l'accès au spécialiste est-il libre ? Quels sont les lieux de traitements : ambulatoire, hospitalier ? Quelles sont les conditions d'accès pour les différentes populations ?

- L'organisation d'un pays en matière d'accès au médecin traitant et les différences de coûts générés par les consultations suivant le parcours emprunté ont un impact sur les ratios coût/efficacité des stratégies d'amélioration du diagnostic précoce.

Tableau 35. Coût/efficacité du diagnostic précoce du mélanome.

Auteurs, année, réf, pays	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Garattini <i>et al.</i> , 1996 (173), Italie	Analyse coût/efficacité	<p>Type : étude rétrospective avant/après.</p> <p>Objectif : évaluer le coût et l'efficacité d'une campagne d'éducation visant à améliorer le diagnostic précoce du mélanome à Bergame (Italie). La campagne d'éducation consistait en la distribution de brochures dans les pharmacies et les hôpitaux, des spots d'information à la télé locale, et des encarts dans la presse locale. Par ailleurs, les médecins généralistes ont été incités à informer leurs patients sur la campagne en cours.</p> <p>Stratégies évaluées : campagne d'éducation période 1989-1991/absence de programme d'éducation, période 1986-1988.</p> <p>Population : la population de Bergame, 932 100 personnes. Les caractéristiques démographiques n'étaient pas explicitées dans l'article.</p> <p>Suivi : 6 ans</p> <p>Type de coûts analysés : seuls les coûts directs liés à l'organisation de la campagne, au diagnostic précoce, aux consultations de suivi, à l'exérèse et au traitement selon le stade du mélanome et les coûts évités par la campagne ont été inclus. Les ressources consommées étaient issues des données de l'hôpital de Bergame ; coûts exprimés en liras 1993 ; coûts actualisés à 5 %.</p> <p>Mesure d'efficacité : années de vie sauvées. Les données d'efficacité étaient issues des dossiers des patients traités à l'hôpital de Bergame, des résultats de la campagne et d'études sur la survie publiées entre 1980 et 1995. Les bénéfices ont été actualisés à 5 %.</p> <p>Ratio coût/efficacité : ratio marginal coût/année de vie gagnée</p> <p>Perspective : le système de santé italien.</p>
Résultats		Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> - La campagne a entraîné 11 215 consultations supplémentaires chez le dermatologue par rapport à la période antérieure et 1 443 consultations dans les services hospitaliers. 389 naevus supplémentaires ont été retirés entre les deux périodes et 132 mélanomes dont 123 de stade I. - Le nombre d'années de vie sauvées était estimé à 233,49. Le nombre d'années de vie sauvées actualisé était estimé à 171,3. - Le coût d'organisation de la campagne était estimé à 430 millions de liras sur 3 ans. - Les coûts induits (coût des consultations, exérèses) étaient estimés à 1,4 milliard de liras. - Les coûts évités (coût du traitement au stade II et III) étaient estimés à 1,1 milliard de liras. - Le coût total de la campagne était estimé à 900 millions de liras (après actualisation). - Le coût par année de vie sauvée était estimé à 5,28 millions de liras (après actualisation). 		<ul style="list-style-type: none"> - Absence de groupe contrôle. Les effets de la campagne étaient comparés aux nombres de mélanomes diagnostiqués dans la même saison pour les années précédant la campagne. - L'incidence des mélanomes a été supposée constante entre les deux périodes (avant et pendant la campagne). - Pour calculer les années de vie sauvées, la courbe de survie au stade I a été comparée à celle du stade II et ainsi de suite, à défaut de données issues d'essais sur la progression des mélanomes. - Aucune information n'est donné sur le taux de participation. - Une analyse de sensibilité a été effectuée sur l'efficacité, le coût ($\pm 10\%$) et le taux d'actualisation de l'étude ($\pm 2\%$).

Tableau 35. (suite). Coût/efficacité du diagnostic précoce du mélanome.

Auteurs, année, réf, pays.	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Freedberg <i>et al.</i> , 1999 (171), États-Unis	Analyse coût/efficacité Analyse coût/utilité reposant sur un modèle statique décisionnel	<p>Objectif : évaluer le coût direct médical et l'efficacité mesurée en années de vie gagnées du diagnostic précoce des mélanomes par les dermatologues chez les sujets à risque.</p> <p>Stratégies évaluées : campagne de diagnostic ciblé (une fois seulement)/absence de campagne.</p> <p>Population : une cohorte hypothétique d'adultes ≥ 20 ans (âge moyen 48 ans) présentant un des facteurs de risque suivants : peau claire, antécédents familiaux de mélanome, exposition solaire intense, nombre de nævus élevé. Effectif de la cohorte non précisé.</p> <p>Hypothèses : l'identification d'un mélanome à un stade précoce améliore l'espérance de vie du sujet ; un pourcentage de carcinomes épidermoïdes (CE) et de carcinomes basocellulaires (CBC) sera identifié au cours de la campagne ; afin de ne pas biaiser le modèle en faveur du diagnostic précoce, il a été supposé dans l'analyse de base que la survie des patients ayant un mélanome de stade III ou IV et ceux ayant un CE ou un CBC n'était pas améliorée par la campagne (hypothèse d'efficacité basse donc).</p> <p>Suivi : durée de vie des patients.</p> <p>Type de coûts analysés : seuls les coûts directs médicaux ont été inclus : les auteurs ont retenu les coûts ambulatoires (stades I et II) et hospitaliers (stades III et IV incluant l'anesthésie, la chirurgie, la salle de réveil) liés au diagnostic, à l'exérèse, à la consultation de suivi et au traitement.</p> <p>Les ressources consommées et les coûts provenaient du <i>Boston Medical Center</i> et des bases de données américaines de remboursement. Coûts exprimés en US\$ 1996 ; coûts actualisés à 5 %.</p> <p>Mesure d'efficacité : années de vie sauvées et QALYs gagnés. La qualité de vie a été mesurée à partir de l'avis d'experts en utilisant une échelle visuelle à 100 points. Les données d'efficacité étaient issues des résultats de campagnes de diagnostic ciblé réalisées entre 1992 et 1994 et d'études publiées entre 1989 et 1996 notamment le programme SEER (<i>Surveillance epidemiology and end results</i>) de 1990. Données d'efficacité actualisées à 5 %.</p> <p>Ratio coût/efficacité différentiel : coût par année de vie gagnée, ponctuée ou non par la qualité de vie. Seuil d'acceptabilité du ratio : 50 000 US\$.</p> <p>Perspective : Medicare.</p>
Résultats	Commentaires	
<ul style="list-style-type: none"> - L'espérance de vie d'un patient ayant un mélanome était supérieure de 336,9 jours avec le diagnostic ciblé (0,9231 année de vie gagnée par le dépistage). - Les coûts totaux directs liés au diagnostic et au traitement étaient estimés à 826 US\$/patient/an pour les sujets ne bénéficiant pas d'un diagnostic ciblé et à 861 US\$/patient/an pour ceux en bénéficiant. - Le coût marginal par année de vie sauvée grâce à la campagne de diagnostic ciblé était estimé à 29 170 US\$; le coût marginal par QALY était estimé à 30 360 US\$ par rapport à l'absence de campagne. - ICER pour hommes > 50 ans = 15 580 US\$/année de vie sauvée ; ICER pour femmes < 50 ans = 51 320 US\$/année de vie sauvée. - La prévalence du mélanome, la probabilité de lésions locales, et le coût de l'examen clinique étaient les paramètres les plus sensibles du modèle. Pour que l'ICER reste < 50 000 US\$/année de vie sauvée, il fallait que la prévalence soit > 0,0009, la probabilité de lésion locale soit > 94,8 % et que le coût de l'examen clinique soit < 57 US\$. <p>Conclusion : la campagne de diagnostic ciblé augmente l'espérance de vie pour un coût additionnel < \$ 50 000/année de vie sauvée (seuil d'acceptabilité).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La prise en compte du diagnostic fortuit de cancers non mélanocytaires était basée sur des hypothèses (88,1 % de ces lésions dépistées grâce au programme) non argumentées. - Plusieurs biais étaient présents : les biais associés à l'intervalle de temps entre le diagnostic de mélanome au cours de la campagne de diagnostic ciblé et le diagnostic en l'absence de campagne n'ont pas été pris en compte. Les données n'étaient pas issues d'études randomisées. Les pondérations de la qualité de vie n'étaient pas issues des préférences des patients mais de l'avis d'experts. - Aucune hypothèse n'est formulée sur le taux de participation - Une analyse de sensibilité a été effectuée sur l'ensemble des paramètres (épidémiologiques, cliniques et économiques) de l'étude : elle a permis de révéler une stabilité du modèle. 	

Tableau 35. (suite) Coût/efficacité du diagnostic précoce du mélanome.

Auteurs, année, réf, pays.	Type d'analyse	Caractéristiques de l'étude
Beddingfield, 2002 (172), États-Unis	Analyse coût/efficacité	<p>Objectif : évaluer le ratio coût / efficacité du diagnostic précoce des mélanomes par les dermatologues chez les sujets à risque.</p> <p>Stratégies évaluées : campagne de diagnostic ciblé/ absence de campagne.</p> <p>Population : 2 cohortes hypothétiques comparables en 1998 : population d'adultes ≥ 20 ans (âge moyen 48 ans) présentant des facteurs de risque de mélanome (peau claire, antécédents familiaux de mélanome, exposition solaire intense, nombre de nævus élevé) et bénéficiant d'un diagnostic ciblé ; population ne bénéficiant pas d'un diagnostic ciblé appariée à la population cible. La population à risque de mélanome pouvait également représenter les individus se considérant à risque et se présentant aux consultations.</p> <p>Hypothèses : l'identification d'un mélanome à un stade précoce améliore l'espérance de vie du sujet dépisté. Un pourcentage de CE et CSC sera identifié au cours du programme et les coûts induits par ce diagnostic ont été pris en compte dans l'évaluation. La campagne de diagnostic ciblé n'améliore pas la survie des patients pour lesquels un CE ou CSC a été identifié.</p> <p>Suivi : 10 ans.</p> <p>Type de coûts analysés : seuls les coûts directs associés au diagnostic ciblé, à l'exérèse, la consultation de suivi, le traitement et les complications ont été inclus. Les ressources consommées étaient issues de différentes bases de données américaines. Coûts exprimés en US\$ 1998 ; coûts actualisés à 5 %.</p> <p>Mesure d'efficacité : années de vie sauvées. Les données d'efficacité étaient issues de programmes de diagnostic ciblé conduits entre 1992 et 1994 (AAD) et d'études publiées entre 1992 et 2001 ; les données concernant la population ne bénéficiant pas d'un diagnostic ciblé étaient issues de la base de données du SEER de 1998.</p> <p>Ratio coût/efficacité : coût par année de vie gagnée. Seuil d'acceptabilité du ratio : 50 000 US\$.</p> <p>Perspective : la société selon l'auteur, mais en réalité, les coûts indirects n'ont pas été évalués.</p>
Résultats	Commentaires	
<ul style="list-style-type: none"> - Les patients pour lesquels, au cours du programme, un mélanome était identifié, avaient 87,8 % d'espérance de vie à 10 ans <i>versus</i> 83,6 % pour ceux non diagnostiqués. - Les bénéfices attendus du diagnostic ciblé étaient : 7,68 vies sauvées sur 10 années et une augmentation de 87 années de vie pour 100 000 personnes bénéficiant de cette campagne. - Le coût total du programme n'était pas reporté. - Le coût marginal par année de vie sauvée était estimé à 51 481 US\$; si les coûts associés au diagnostic des cancers non mélanocytaires étaient inclus, le coût marginal par année de vie sauvée était de 64 646 US\$. - Pour les hommes > 50 ans, le coût marginal par année de vie sauvée était de 18 904 US\$. Pour les femmes > 50 ans, il était de 30 888 US\$. - Le coût marginal par année de vie sauvée pour la population d'origine caucasienne à risque de mélanome était de 172 276 US\$. <p>Conclusion : le diagnostic ciblé augmente l'espérance de vie pour un coût additionnel < 50 000 US\$/année de vie sauvée (seuil d'acceptabilité). Le coût de l'examen clinique était le facteur économique déterminant.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une analyse de sensibilité a été effectuée selon différents taux de prévalence, le coût de l'examen clinique, sa sensibilité et le taux d'actualisation. - Aucune information n'est donnée sur les taux de participation. - L'auteur n'a pas évalué les coûts indirects associés au diagnostic d'un mélanome (absentéisme, perte de productivité) alors qu'il était censé se placer du point de vue de la société. Aucune justification n'a été donnée. Seuls les coûts directs médicaux ont été évalués. - La prise en compte du diagnostic fortuit de cancers non mélanocytaires est basée sur un ensemble d'hypothèses qui s'appuient sur la littérature et l'expérience de l'auteur. 	

ANNEXE 12. CAMPAGNES AUSTRALIENNES DE PRÉVENTION PRIMAIRE

Le premier objectif des campagnes de prévention primaire est d'informer la population sur les facteurs de risque des mélanomes. Dans les études identifiées par la recherche documentaire, seul le facteur de risque environnemental qui est l'exposition aux ultraviolets du soleil et aux UV artificiels est pris en compte dans ces campagnes.

Le deuxième objectif est d'influencer les comportements de la population et de modifier ses habitudes : recherche des zones d'ombre, éviction solaire pendant les heures où le taux des ultraviolets est le plus élevé (11 h-15 h, heure solaire), protection de la peau pendant les loisirs et le travail (écrans solaires, chapeaux, vêtements couvrant les bras et les jambes).

Le *SunSmart Program* (177) a pour objet de sensibiliser les enfants, les adolescents et les adultes à la protection solaire et comporte plusieurs actions en fonction de l'âge de la population concernée :

- en écoles maternelles et élémentaires, il promeut le développement de règles de protection solaire depuis 1998 ;
- dans les collèges et lycées, il délivre aux élèves depuis 1990 une information actualisée régulièrement (tract ou brochure, site Internet) et établit des règles de protection solaire avec vérification *a posteriori* de leur mise en application ;
- dans les clubs de sport et de loisirs il assure la diffusion de messages de protection solaire (financés par la taxe sur le tabac) ;
- en ce qui concerne les professionnels ayant un travail à l'extérieur (agriculteurs, pêcheurs), il a mis en place des règles de protection depuis 1991.

Évaluation des comportements de protection solaire chez les adultes du Sud australien de 1990 à 1999 (177)

Méthode : sondage par recueil direct des données en 1990, 1993, 1996, 1999 auprès d'un échantillon de 3 000 personnes (excepté en 1990 où seulement 1 230 personnes ont été interrogées).

Résultats : la campagne a modifié le comportement des sujets interrogés qui étaient plus nombreux à utiliser une crème solaire en 1999 par rapport à 1990 (56 *versus* 41 %, $p = 0,001$). Les données ne montraient pas de différence selon le sexe ou l'âge ou le type de peau. Le port de vêtements couvrants diminuait de façon significative (34 *versus* 27 %, $p = 0,004$) entre 1996 et 1999. Le port de chapeau diminuait de façon régulière et significative (52 *versus* 49 %, $p = 0,001$) entre 1990 et 1999.

Évaluation des comportements chez les élèves en 1999 (177)

Méthode : sondage par un questionnaire sur 4 000 élèves randomisés sur l'ensemble des élèves de l'enseignement secondaire du sud de l'Australie.

Résultats : les résultats montrent une bonne connaissance des dangers de l'exposition solaire. 92 % des élèves savent que les cancers cutanés sont provoqués par le soleil. La majorité des élèves ont eu des cours sur la protection solaire. Cette connaissance ne se traduit pas dans les faits : en 1999 1/3 des filles et 1/5 des garçons ne portaient jamais de chapeau ; la moitié des filles et les 2/5 des garçons ne se couvraient jamais les bras et les jambes avec des vêtements. À la question : avez-vous eu une brûlure solaire l'été dernier ? les réponses étaient positives pour respectivement 67 et 79 % des 12-14 ans en 1996 et 1999, et pour respectivement 73 et 82 % des adolescents âgés de 15 à 17 ans.

Évaluation des coups de soleil chez les adultes du sud de l'Australie (1999-2000) (177)

Ces données recueillies en 1999 ont servi de base au programme *SunSmart* pour mesurer son impact dans les prochaines années. Les coups de soleil sont un indicateur important des dommages causés par le soleil dans la population.

Méthode : trois enquêtes ont eu lieu, une par recueil direct des données sur un échantillon de 3 000 personnes, les deux autres par téléphone en octobre 1999 et en mars 2000. Les données des 3 études ont été mises en commun.

Résultats : l'analyse par tranche d'âge montre une diminution régulière des patients rapportant une brûlure solaire l'été précédant l'enquête (60 % pour les hommes, 58 % chez les femmes dans la tranche 15-25 ans à 22 % chez les hommes et 10 % chez les femmes dans la tranche 55-64 ans).

Impact de la campagne télévisée *Time Bomb Television Advertising Campaign* du 7 janvier au 9 février 2001 diffusée sur toutes les stations de télévision du sud de l'Australie (177)

Méthode : enquête par questionnaire adressé à un échantillon représentatif de 704 Australiens de 15 à 40 ans commencée la première semaine de la campagne.

Résultat : 78 % des répondants (le rapport ne donne pas le pourcentage de réponses) ont vu la campagne. 98 % des répondants trouvaient la campagne crédible et 85,5 % se sentaient concernés. Globalement, 42 % des répondants déclaraient avoir augmenté leur niveau de protection solaire : 51 % chez les jeunes de 15 à 25 ans et 36 % chez les 25-40 ans. De la même façon, le message passait plus facilement chez les plus jeunes chez qui 60 % déclaraient qu'ils iraient voir leur médecin pour un examen clinique cutané de dépistage, contre 47 % dans la tranche 25-40 ans.

Impact sur une communauté professionnelle de pêcheurs et d'agriculteurs du sud de l'Australie (177)

Méthode : campagne de prévention ciblée sur une population à risque d'exposition solaire élevé. Un séminaire d'une demi-journée a été organisé pour les agriculteurs, les pêcheurs et leur épouses. Des informations écrites et télévisées ont accompagné ce programme.

Résultats : 201 personnes ont participé (sur 286 personnes de la communauté) aux séminaires de formation. Les connaissances et les comportements des participants ont été évalués avant et après le séminaire. Une augmentation de l'état des connaissances concernant l'effet nocif du soleil (51 *versus* 61 %) ainsi que du nombre de sujets utilisant comme protection solaire le port de large chapeau (49 *versus* 60 %) et un écran solaire (48 *versus* 61 %) était observé.

Connaissances concernant la prévention du cancer cutané chez les enfants (180)

Méthode : trois campagnes télévisées : 1) de novembre 1997 à février 1998 ; 2) de novembre 1998 à février 1999 ; 3) de décembre 1999 à janvier 2000. Un sondage téléphonique a été effectué avant et après les campagnes 1 et 2, et après la campagne 3 sur 800 personnes choisies pour être représentatives des parents d'enfants de moins de 5 ans (50 %) et des enfants de 6-11 ans (50 %). La moitié de l'échantillon vivait à la campagne et l'autre moitié à la ville.

Résultats : les *odds ratio* ajustés montraient une différence significative (valeur de p non précisée) entre avant et après les campagnes pour les précautions prises au soleil quel que soit l'item (utilisation d'écran solaire, habit couvrant, recherche de l'ombre) excepté pour le port de chapeau (*tableau 36*). Les auteurs observaient que l'effet des campagnes était éphémère (pas d'effet cumulatif) et qu'il fallait les répéter si on voulait maintenir le même niveau d'attitude préventive contre le soleil.

Tableau 36. Connaissances concernant la prévention du cancer cutané chez les enfants : valeur des *odds ratio* ajustés d'après Smith *et al.*, 2002 (180).

Type de protection solaire		Campagne 1		Campagne 2		Campagne 3
		Avant	Après	Avant	Après	Après
		50 % de réponse	46 % de réponse	50 % de réponse	48 % de réponse	40 % de réponse
- Écrans solaires	Enfants	75,1	76,5	65,5 a	78,8	82,9 a b
	Adultes	51,6	54,7	44,3 a	54,2	59,1 a
- Habits couvrants	Adultes	57,7	67,1 a	52,4 a	61,5 b	65,9 a
	Enfants	27,6	31,8	29,2	29,5	35,9 a
- Chapeaux	Adultes	28,4	27,0	33,4 a	37,5 a b	23,6
	Enfants	20,8	16,7 a	20,4	25,7 b	17,4 a
- Évite le soleil	Adultes	70,6	75,4 a	60,2 a	70,7 b	76,4 a
	Enfants	47,4	49,5	42,5	45,6	53,7 a

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Remontet L, Estève J, Bouvier A, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive care: periodic assessments. Committee opinion N°292. Washington: ACOG; 2003.
3. American College of Preventive Medicine, Ferrini RL, Perlman M, Hill L. Screening for skin cancer. Policy statement. *Am J Prev Med* 1998;14(1):80-2.
4. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Rockville: AHRQ; 1996.
5. National Institute of Health. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus conference. *JAMA* 1992;268(10):1314-9.
6. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Mélanome cutané. Standards, options et recommandations. Paris: John Libbey Eurotext; 1998.
7. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Négrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissolv D. Standards, options et recommandations (SOR) pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané. *Bull Cancer* 2000;87(2):173-82.
8. National Health and Medical Research Council, Australian Cancer Network. The management of cutaneous melanoma. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 1999.
9. Feightner JW. Prévention du cancer de la peau. In: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, ed. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Agence de santé publique du Canada; 1994. p. 960-72.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2003.
11. Ligen M, Guibert P, Dreno B, Mollat F. Dépistage précoce du mélanome en médecine du travail. *Arch Mal Prof Méd Trav* 1999;60(1):55-7.
12. Dréno B. Le médecin du travail. In: Avril MF, Brodin M, Dréno B, Dréno P, Gotman A, Jeanmougin M, *et al.*, ed. *Soleil et peaux. Bénéfices, risques et prévention.* Paris: Masson; 2002. p. 163-8.
13. Thezenas S, Stoebner-Delbarre A, Kuntz C, Le Merre P, Charollais H, Iragne B, *et al.* Essai d'intervention multicentrique de prévention et de diagnostic précoce des cancers cutanés. Évaluation de l'efficacité d'un programme de formation médicale au diagnostic des cancers cutanés. Paris: CETAF; 2000.
14. Stoebner-Delbarre A, Kuntz C, Le Merre P, Charollais H, Iragne B, Maltese G, *et al.* Essai d'intervention multicentrique de prévention et de diagnostic précoce des cancers cutanés. Évaluation de l'efficacité d'un programme de formation médicale au diagnostic des cancers cutanés. In: Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé, ed. 11^e colloque des centres d'examens de santé, Nancy, 25-26-27 octobre 2000. Paris: CETAF; 2000.
15. Stoebner-Delbarre A, Kuntz C, Thézenas S, Guillot B, Giordanella JP, Sancho-Garnier H. Évaluation de l'efficacité d'un programme de formation au diagnostic précoce des cancers cutanés sur les modifications des pratiques des médecins : résultats d'un essai d'intervention multicentrique en centres d'examens de santé. In: Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé. Journées dermatologiques de Paris; 2001 décembre 4-8; Paris. Paris: CETAF; 2001.
16. Koh HK, Caruso A, Gage I, Geller AC, Prout MN, White H, *et al.* Evaluation of melanoma/skin cancer screening in Massachusetts. Preliminary results. *Cancer* 1990;65(2):375-9.
17. Krol S, Keijser LMT, van der Rhee HJ, Welvaart K. Screening for skin cancer in The Netherlands. *Acta Derm Venereol* 1991;71(4):317-21.
18. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
19. Tumeurs malignes. Cancer de la peau - mélanome. In: Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Abenhaim L, Le Gales C, ed. *Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les*

- stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport GTNDO. Paris: ministère de la Santé, de la Famille, et des Personnes handicapées; 2005. p. 361-66.
20. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. Saint Denis La Plaine: Anaes; 2004.
21. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: Anaes; 2000.
22. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. Paris: Andem; 1995.
23. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. Clinical practice guidelines in oncology. Jenkintown (PA): NCCN; 2004.
24. Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Neoplasms: malignant melanoma. In: Fitzpatrick TB, ed. Dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill; 1993. p. 1078-115.
25. Ollivaud L, Basset-Seguin N, Archimbaud A. Mélanome de Dubreuilh. Ann Dermatol Vénéréol 2001;128(2):172-6.
26. Banfield CC, Dawber RP. Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management. Br J Dermatol 1999;141(4):628-32.
27. Besset B. Le fichier du mélanome en Auvergne [thèse de médecine]. Clermont-Ferrand: université de Clermont-Ferrand - Faculté de médecine; 2000.
28. Benoit-Corven C. Évolution de l'incidence du mélanome en Seine-Maritime sur une période de dix ans [thèse de médecine]. Rouen: faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2003.
29. Halna JM, Grandadam M, Buemi A. Étude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996. Résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. Nouv Dermatol 2000;19(1):48-55.
30. Institut de veille sanitaire. Registres qualifiés par le Comité national des registres - situation au 1^{er} janvier 2005. <<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/registres.htm>> [consulté le 19-6-2006].
31. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. Arch Dermatol 2002;138(5):609-14.
32. American Joint Committee on Cancer, Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, *et al*. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19(16):3635-48.
33. Institut de veille sanitaire, Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Réseau français des registres de cancer. Remontet L, Buemi A. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice: INVS; 2003.
34. Chérié-Challine L, Halna JM, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. BEH 2004;(2):5-8.
35. Office statistique des Communautés européennes (EUROSTAT). Statistiques de la santé. Chiffres clés sur la santé 2002. Données 1970-2001. Luxembourg: Office des publications officielles des Communautés européennes; 2003.
36. Institut national de la statistique et des études économiques. Tableaux de l'économie française. Paris: Insee; 2005.
37. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al*. Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. Surveillance du cancer. BEH 2003;(41-42):190-3.
38. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. Data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. Arch Dermatol 1999;135(3):275-80.
39. Sancho-Garnier H. Épidémiologie du mélanome. Réal Thér Dermat Vénérol 2005;157(Cah 1):9-15.
40. Gaudette LA, Gao RN. Évolution des tendances de l'incidence du mélanome et de la mortalité par cancer. Rapports Santé 2005;10(2):33-46.

41. Observatoire régional de la santé de Haute-Normandie, union régionale des médecins libéraux de Haute-Normandie, Villet H. Enquête sur la prise en charge des tumeurs cutanées en Haute-Normandie. Rouen: ORS de Haute-Normandie; 1998.
42. Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 2004;363(9410):728-30.
43. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45-60.
44. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28-44.
45. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2040-59.
46. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):562-6.
47. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, *et al.* Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):837-46.
48. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):755-61.
49. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, *et al.* PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141(1):108-12.
50. Veierød MB, Weiderpass E, Thörn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, *et al.* A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(20):1530-8.
51. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasiemi P, *et al.* A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2141-9.
52. Raiss M, Templier I, Beani JC. PUVAthérapie et cancers cutanés. Étude rétrospective chez 106 malades ayant reçu des doses élevées de PUVA. *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;131(5):437-43.
53. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):1968-74.
54. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlov SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996;132(2):170-5.
55. Berg P, Lindelöf B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(5):441-5.
56. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 2001;91(8):1520-4.
57. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003;120(2):217-23.
58. Chaudru V, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, Spatz A, Avril MF, Demenais F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(10):785-95.
59. Newton Bishop JA, Bishop DT. The genetics of susceptibility to cutaneous melanoma. *Drugs Today* 2005;41(3):193-203.
60. Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, *et al.* Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001;128(4):503-6.
61. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, Société française de dermatologie, La Ligue contre le cancer, Fédération hospitalière de France, Fédération nationale de cancérologie des CHRU, *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Paris: FNCLCC; 2005.

62. Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie P, *et al.* U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146(1):7-17.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma. The Manual. Guidance on cancers services. London: NICE; 2006.
64. American Joint Committee on Cancer, Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, *et al.* An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):131-49.
65. Avril MF, Nguyen T, Duvillard P, Bognel C, Margulis A. Récurrences tardives de mélanome. Au-delà de 10 ans. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994;121(6-7):454-8.
66. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(5 Pt 1):756-60.
67. Vilmer C, Bailly C, Le Doussal V, Lasry S, Guerin P, Delaunay MM, *et al.* Thin melanomas with unusual aggressive behavior: a report on nine cases. Melanoma Group of French Federation of Cancer Centers. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):439-44.
68. Soong SJ, Shaw HM, Balch CM, McCarthy WH, Urist MM, Lee JY. Predicting survival and recurrence in localized melanoma: a multivariate approach. *World J Surg* 1992;16(2):191-5.
69. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ. Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. *Cancer* 1997;79(12):2361-70.
70. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Konz B, Holzel D, Plewig G, *et al.* Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):605-9.
71. Leman JA, Mac Kie RM. Late (> 10 years) recurrence of melanoma: the scottish experience. *Br J Dermatol* 2003;148(2):372-3.
72. Amici JM. Les risques en dermatologie chirurgie ambulatoire. *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;131(6-7):644-5.
73. Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 1):669-80.
74. Hillner BE, Kirkwood JM, Agarwala SS. Burden of illness associated with metastatic melanoma: an audit of 100 consecutive referral center cases. *Cancer* 2001;91(9):1814-21.
75. Nilsson GH, Carlsson L, Dal H, Ullén H. Skin diseases caused by ultraviolet radiation: the cost of illness. *Int J Technol Asses Health Care* 2003;19(4):724-30.
76. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;146:18-25.
77. Lafuma A, Dreno B, Delaunay M, Emery C, Fagnani F, Hieke K, *et al.* Economic analysis of adjuvant therapy with interferon alpha-2a in stage II malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2001;37(3):369-75.
78. Bassères N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, *et al.* Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191(3):199-203.
79. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self examination of the skin. *Cancer J Clin* 1985;35(3):130-51.
80. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998;197(1):11-7.
81. Mackie RM. Malignant melanoma: a guide to early diagnosis. Glasgow (UK): University of Glasgow; 1989.
82. Osborne JE, Bourke JF, Graham-Brown RA, Hutchinson PE. False negative clinical diagnoses of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1999;140(5):902-8.
83. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103-4.

84. Gachon-Buffet J. Analyse du processus diagnostique vis-à-vis d'une lésion pigmentée en pratique dermatologique quotidienne [thèse de médecine]. Marseille: université de la Méditerranée - Faculté de Médecine; 2004.
85. Betti R, Tolomio E, Vergani R, Martino P, Crosti C. Small melanomas: a clinical and dermoscopic survey. *Int J Med Biol Environ* 2001;29(2):113-9.
86. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RAC. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130(1):48-50.
87. 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 dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1563-70.
88. Girardi S, Gaudy C, Gouvernet J, Teston J, Richard MA, Grob JJ. Superiority of a cognitive education with photographs over ABCD criteria in the education of the general population to the early detection of melanoma: a randomized study. *Int J Cancer* 2006;118(9):2276-80.
89. Morton CA, Mackie RM. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;138(2):283-7.
90. Burton RC, Howe C, Adamson L, Reid AL, Hersey P, Watson A, *et al.* General practitioner screening for melanoma: sensitivity, specificity, and effect of training. *J Med Screen* 1998;5(3):156-61.
91. Girardi S, Gaudy C, Gouvernet J, Teston J, Richard MA, Grob JJ. Superiority of a cognitive education with photographs over ABCD criteria in the education of the general population to the early detection of melanoma. A randomized study. *Int J Cancer* 2005;118(9):2276-80.
92. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP, McAvoy B. Nodular melanoma. No longer as simple as ABC. *Aust Fam Phys* 2003;32(9):706-9.
93. Grob JJ. How to detect melanoma among thousands nevi? [abstract]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(HS 1):1S147.
94. Saiag P, Grob JJ, Grosshans E. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Mélanomes. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S143-8.
95. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viillard AM, Barrut D, *et al.* Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002;138(10):1327-33.
96. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH, Thomas L. Dermatoscopie des lésions pigmentées. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002;129(2):187-202.
97. Braun RP, Saurat J-H, French LE. Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma. *Swiss Med Wkly* 2004;134(7-8):83-90.
98. Stolz W, Semmelmayr U, Johow K, Burgdorf WHC. Principles of dermoscopy of pigmented skin lesions. *Semin Cutaneous Med Surg* 2003;22(1):9-20.
99. Serruys C. Classification automatique des tumeurs noires de la peau par des techniques numériques d'analyse d'images fondées sur des méthodes d'apprentissage par l'exemple : aide au dépistage des mélanomes [thèse en informatique médicale]. Paris: université Paris V – René-Descartes; 2002.
100. Marghoob AA, Braun RP, Kopf AW. Atlas of dermoscopy. London: Taylor et Francis; 2004.
101. 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.
102. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):171-6.
103. Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, Pilliet L, Abmayr W, Hölzer D, *et al.* ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994;4(7):521-7.
104. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: a simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):672-8.

105. Jorh RH. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms - The ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. *Clin Dermatol* 2002;20(3):240-7.
106. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, *et al.* Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):679-93.
107. 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.
108. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3(3):159-65.
109. Benelli C, Roscetti E, Dal Pozzo V, Gasparini G, Cavicchini S. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 1999;9(6):470-6.
110. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K, *et al.* Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995;131(3):286-91.
111. Binder M, Puspoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, *et al.* Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2 Pt 1):197-202.
112. Carli P, De Giorgi V, Naldi L, Dosi G. Reliability and inter-observer agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi. *Dermoscopy Panel. Eur J Cancer Prev* 1998;7(5):397-402.
113. Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Micciolo R. Dermoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. *Melanoma Res* 1994;4(6):391-4.
114. Dummer W. Videomikroskopie in der differentialdiagnose von hauttumoren und der sekundären prävention des malignen melanoms. *Hautarzt* 1993;44:772-6.
115. Krähn G, Gottlöber P, Sander C, Peter RU. Dermoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res* 1998;11(3):151-4.
116. Lorentzen H, Weismann K, Petersen CS, Larsen FG, Secher L, Skødt V. Clinical and dermatoscopic diagnosis of malignant melanoma. Assessed by expert and non-expert groups. *Acta Derm Venereol* 1999;79(4):301-4.
117. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta 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.
118. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995;190(1):25-30.
119. Stanganelli I, Serafini M, Cainelli T, Cristofolini M, Baldassari L, Staffa M, *et al.* Accuracy of epiluminescence microscopy among practical dermatologists: a study from the Emilia-Romagna region of Italy. *Tumori* 1998;84(6):701-5.
120. Stanganelli I, Serafini M, Bucchi L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000;200(1):11-6.
121. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1016-20.
122. Lorentzen H, Weismann K, Kenet RO, Secher L, Larsen FG. Comparison of dermatoscopic ABCD rule and risk stratification in the diagnosis of malignant melanoma. *Acta Derm Venereol* 2000;80(2):122-6.
123. Seidenari S, Pellacani G, Pepe P. Digital videomicroscopy improves diagnostic accuracy for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2 Pt 1):175-81.
124. Soyer HP, Kerl H. Microscopie de surface des tumeurs cutanées pigmentées. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120(1):15-20.

125. Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Piérard G, Ruiter D, *et al.* Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002;196(4):459-66.
126. Ahmed I, Piepkorn MW, Rabkin MS, Meyer LJ, Feldkamp M, Goldgar DE, *et al.* Histopathologic characteristics of dysplastic nevi. Limited association of conventional histologic criteria with melanoma risk group. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(5 Pt 1):727-33.
127. Duray PH, DerSimonian R, Barnhill R, Stenn K, Ernstoff MS, Fine J, *et al.* An analysis of interobserver recognition of the histopathologic features of dysplastic nevi from a mixed group of nevomelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(5 Pt 1):741-9.
128. Colloby PS, West KP, Fletcher A. Observer variation in the measurement of Breslow depth and Clark's level in thin cutaneous malignant melanoma. *J Pathol* 1991;163(3):245-50.
129. Duncan LM, Berwick M, Bruijn JA, Byers HR, Mihm MC, Barnhill RL. Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *J Invest Dermatol* 1993;100(3):318S-21S.
130. Hastrup N, Clemmensen OJ, Spaun E, Søndergaard K. Dysplastic naevus: histological criteria and their inter-observer reproducibility. *Histopathology* 1994;24(6):503-9.
131. Piepkorn MW, Barnhill RL, Cannon-Albright LA, Elder DE, Goldgar DE, Lewis CM, *et al.* A multiobserver, population-based analysis of histologic dysplasia in melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5 Pt 1):707-14.
132. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol* 1996;27(6):528-31.
133. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304(6840):1491-94.
134. Brisson C, Reynaud-Hautin C, Bure E, Chatal M, Hadet-Riegert M, Rafstedt P, *et al.* Etude clinique prospective des nouveaux mélanomes en Vendée. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(12 Pt 1):1125-8.
135. Dréno B. L'auto-surveillance de sa peau : prévention efficace des cancers cutanés ? In: Avril MF, Brodin M, Dréno B, Dréno P, Gotman A, Jeanmougin M, *et al.*, ed. *Soleil et peaux. Bénéfices, risques et prévention*. Paris: Masson; 2002. p. 215-23.
136. Oliveria SA, Dusza SW, Phelan DL, Ostroff JS, Berwick M, Halpern AC. Patient adherence to skin self-examination: effect of nurse intervention with photographs. *Am J Prev Med* 2004;26(2):152-5.
137. Cancer Society of New Zealand. Skin cancer prevention and early detection. Position Statement 2003. <<http://www.cancernz.org.nz/>> [consulté le 10-7-2006].
138. Phelan DL, Oliveria SA, Christos PJ, Dusza SW, Halpern AC. Skin self-examination in patients at high risk for melanoma: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(6):1029-36.
139. Hanrahan PF, Hersey P, Menzies SW, Watson AB, D'Este CA. Examination of the ability of people to identify early changes of melanoma in computer-altered pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 1997;133(3):301-11.
140. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ. Predictors of skin self-examination performance. *Cancer* 2002;95(1):135-46.
141. Janda M, Youl PH, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Aitken JF. Attitudes and intentions in relation to skin checks for early signs of skin cancer. *Prev Med* 2004;39(1):11-8.
142. Muhn CY, From L, Glied M. Detection of artificial changes in mole size by skin self-examination. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 1):754-9.
143. Bonerandi JJ, Grob JJ, Cnudde N, Enel P, Gouvernet J. Campagne de détection précoce du mélanome dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse en 1989. Leçons d'une expérience. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119(2):105-9.
144. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, *et al.* Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas. Results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139(5):607-12.

145. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(1):17-23.
146. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P, *et al.* Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer* 2000;89(3):280-5.
147. Richard MA, Grob JJ, Avril M-F, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P, *et al.* Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. *Arch Dermatol* 1999;135(3):269-74.
148. Cassileth BR, Temoshok L, Frederick BE, Walsh WP, Hurwitz S, Guerry D, *et al.* Patient and physician delay in melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(3):591-8.
149. Baccard M, Chevret S, Chemaly P, Morel P. Délai de diagnostic du mélanome. Etude prospective chez 102 malades. *Ann Dermatol Venerol* 1997;124(9):601-6.
150. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P, *et al.* Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 2000;20(3):271-9.
151. Guinot C, Malvy DJM, Latreille J, Ezzedine K, Galan P, Tenehaus M, *et al.* Sun reactive skin type in 4912 french adults participating in the SU.VI.MAX. study. *Photochem Photobiol* 2005; 81(4):934-40.
152. Buscaylet-Colling S, Richard MA, Gouvernet J, Grob JJ. Prévalence des dermatoses de l'adolescent et de l'adulte jeune [abstract]. *Ann Dermatol Venerol* 1998;125(Suppl 3):3S64.
153. Institut national de la statistique et des études économiques. La France en faits et en chiffres. Données détaillées. Population. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2006, France entière 2006. <http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age2.htm> [consulté le 3-7-2006].
154. Ordre National des Médecins. Démographie Médicale. Etude n°37, situation au 01/01/04. 2004. <<http://www.conseil-national.medecin.fr/>> [consulté le 3-7-2006].
155. Bulliard JL, Raymond L, Levi F, Schuler G, Enderlin F, Pellaux S, *et al.* Prevention of cutaneous melanoma: an epidemiological evaluation of the Swiss campaign. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1992;40(6):431-8.
156. Doherty VR, Mackie RM. Experience of a public health education programme on early detection of cutaneous malignant melanoma. *BMJ* 1986;297(6645):388-91.
157. Pehamberger H, Binder M, Knollmayer S, Wolff K. Immediate effects of a public education campaign on prognostic features of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(1):106-9.
158. Martel J. La "journée de dépistage" a cinq ans : elle est reconduite le 16 Mai 2002 : plus que jamais, mobilisez-vous! *Nouv Dermatol* 2002;21(3):93-4.
159. Martel J. Dépistage des cancers cutanés et des lésions précancéreuses. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2001.
160. Dreno B. La mise en place d'actions de dépistage par les dermatologues. In: Dubernard JM, ed. *Cancer de la peau et soleil : un enjeu de santé publique. Actes du colloque (Mai 2000)*. Paris: M&M Conseil; 2000. p. 73-6.
161. Monestier S. Une campagne d'auto-détection du mélanome pour les Marseillais. *Priorités Santé* 2005;(14):9.
162. Theobald T, Marks R, Hill D, Dorevitch A. "Goodbye Sunshine": effects of a television program about melanoma on beliefs, behavior, and melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):717-23.
163. Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB, Firman DW, Balanda KP, Ring IT. A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen* 2002;9(1):33-7.
164. Katris P, Donovan RJ, Gray BN. Nurses screening for skin cancer: an observation study. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(3 Suppl):381-3.
165. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T, Rigel DS, Miller DR, *et al.* Evaluation of the American academy of dermatology's national skin cancer early detection and screening program. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(6):971-8.

166. Cristofolini M, Bianchi R, Boi S, DeCarli A, Micciolo R, Cristofolini P, *et al.* Effectiveness of the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in Trentino, Italy. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19(2):117-20.
167. Rampen FHJ, van Huystee BEWL, Kiemeyen LALM. Melanoma/skin cancer screening clinics: experiences in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(5 Pt 1):776-7.
168. Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Aitken JF. Do centralised skin screening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)? *Cancer Causes Control* 2006;17(2):161-8.
169. Aitken JF, Youl PH, Janda M, Lowe JB, Ring IT, Elwood M. Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. *Int J Cancer* 2006;118(4):1010-6.
170. Cristofolini M, Bianchi R, Boi S, DeCarli A, Hanau C, Micciolo R, *et al.* Analysis of the cost-effectiveness ratio of the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in Trentino, Italy. *Cancer* 1993;71(2):370-4.
171. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):738-45.
172. Beddingfield FC. Melanoma: a decision analysis to estimate the effectiveness and cost-effectiveness of screening and an analysis of the relevant epidemiology of the disease. Dissertation. Santa Monica (CA): RAND; 2002.
173. Garattini L, Cainelli T, Tribbia G, Scopelliti D. Economic evaluation of an educational campaign for early diagnosis of cutaneous melanoma. *Pharmacoeconomics* 1996;9(2):146-55.
174. Ministère de la Santé et des Solidarités. Prévention des risques de cancer liés à l'exposition solaire et aux UV. [Dossier de presse] 2004. <http://www.sante.gouv.fr/html/actu/prevention_cancer_sol/sommaire.htm> [consulté le 20-4-2006].
175. Institut national du cancer. Campagne de prévention du mélanome - été 2005. <<http://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-presse/>> [consulté le 19-6-2006].
176. Association des dermatologues de l'étang de Berre, Médiasanté, 2Jmédia. Les aventures de tête brûlée [CD-Rom éducatif]. Aix-en-Provence: 2Jmédia; 2003.
177. Anti-cancer Foundation of South Australia. SunSmart evaluation report. Eastwood (SA): Anti-cancer Foundation of South Australia; 2001.
178. Kiebusch S, Hannich HJ, Isacsson A, Johannisson A, Lindholm LH, Sager E, *et al.* Impact of a cancer education multimedia device on public knowledge, attitudes, and behaviors: a controlled intervention study in Southern Sweden. *J Cancer Educ* 2000;15(4):232-6.
179. Azizi E, Flint P, Sadetzki S, Solomon A, Lerman Y, Harari G, *et al.* A graded work site intervention program to improve sun protection and skin cancer awareness in outdoor workers in Israel. *Cancer Causes Control* 2000;11(6):513-21.
180. Smith BJ, Ferguson C, McKenzie J, Bauman A, Vita P. Impacts from repeated mass media campaigns to promote sun protection in Australia. *Health Promot Int* 2002;17(1):51-60.
181. Marks R. The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:113-21.
182. Civatte J. Dictionnaire de dermatologie. Français-anglais. Paris: Conseil international de la langue française; 2000.
183. Agence française de sécurité sanitaire environnementale, Institut de veille sanitaire, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ultraviolets. Etat des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires. Paris: AFSSE; 2005.
184. Jeanmougin M. La peau au soleil. In: Avril MF, Brodin M, Dréno B, Dréno P, Gotman A, Jeanmougin M, *et al.*, ed. Soleil et peaux. Bénéfices, risques et prévention. Paris: Masson; 2002. p. 19-29.
185. Sarasin A. Rayonnement ultraviolet et santé: les risques liés aux UV-A. *Climat Santé* 1996;(15):153-8.
186. Sancho-Garnier H. Soleil, phénotypes cutanés et mélanomes. *Méd Nucl* 2003;27(1):49-52.

187. Sancho-Garnier H, Defez C, Stoebner-Delbarre A. Ultraviolet radiation. In: Union internationale contre le cancer. Evidence based cancer prevention: strategies for NGOs. A UICC Handbook for Europe. Geneva: UICC; 2004. p. 149-65.
188. Avril MF, Brodin M, Dréno B, Dréno P, Gotman A, Jeanmougin M, *et al.* Soleil et peaux. Bénéfices, risques et prévention. Paris: Masson; 2002.
189. Guillot B. Formation des médecins des centres d'examens de santé. Dépistage des cancers cutanés. Paris: CETAF; 2000.
190. Stoebner-Delbarre A, Thezenas S, Kuntz C, Nguyen C, Giordanella JP, Sancho-Garnier H, *et al.* Connaissances, attitudes et comportements des adultes vis-à-vis du soleil en France. *Ann Dermatol Vénéréol* 2005;132(8-9):652-7.
191. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol* 2003;149(1):59-63.
192. Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Burrioni M, Dell'Eva G, Micciolo R, *et al.* Digital epiluminescence microscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. A statistical comparison between visual and computer inspection. *Melanoma Res* 2000;10(4):345-9.
193. Binder M, Steiner A, Schwarz M, Knollmayer S, Wolff K, Pehamberger H. Application of an artificial neural network in epiluminescence microscopy pattern analysis of pigmented skin lesions: a pilot study. *Br J Dermatol* 1994;130(4):460-5.
194. Dal Pozzo V, Benelli C, Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1999;9(4):303-8.
195. Feldman R, Fellenz C, Gschnait F. Die ABCD regel in der dermatoskopie: analyse von 500 melanozytären läsionen. *Hautarzt* 1998;49(6):473-6.
196. Kittler H, Seltenheim M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic informativeness of compressed digital epiluminescence microscopy images of pigmented skin lesions compared with photographs. *Melanoma Res* 1998;8(3):255-60.
197. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4):558-62.
198. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996;132(10):1178-82.
199. Nilles M, Boedeker RHS, Schill WB. Surface microscopy of naevi and melanomas-clues to melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130(3):349-55.
200. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(4):584-91.
201. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encycl Méd Chir Dermatol* 2004;98-085-A-10.