

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 2006

Thèse n° 102 / 1

Valeur des examens complémentaires de dépistage dans le
suivi des mélanomes de stade I sur cinq ans :
une étude prospective

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143366 1

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2006

Par

Itzia PEYROT

Née le 21 Décembre 1978 à Ste Foy la Grande

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC

Monsieur le Professeur BEDANE

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Monsieur le Professeur WEINBRECK

Madame le Docteur SPARSA

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Sumombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Sumombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
JULIA Annie	Hématologie
LAPLAUD Paul	Biochimie et Biologie Moléculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
RONDELAUD Daniel	Laboratoire Cytologie et Histologie
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur BONNETBLANC
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience.

L'étendue de vos connaissances et votre sens clinique suscitent l'admiration.

Votre disponibilité, votre humilité et votre gentillesse nous ont extrêmement touchée.

Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BEDANE
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Nous avons pu bénéficier tout au long des semestres effectués dans votre service de votre enseignement, de vos conseils, de votre confiance et de votre disponibilité.

L'étendue de vos compétences et de vos connaissances sont pour nous un exemple.

Cette thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur LABROUSSE
Professeur des Universités D'Anatomie Pathologique
Praticien Hospitalier
Chef de service

Vous nous faites l'immense honneur de siéger à cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueilli dans votre service et encadré dans l'apprentissage de l'Anatomie Pathologique. Nous avons pu bénéficier de votre enseignement et de vos conseils.

Permettez-nous de vous témoigner notre admiration et notre profond respect.

Monsieur le Professeur WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions très sincèrement pour avoir accepté de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissante pour tout ce que nous avons pu apprendre à votre contact. Votre dynamisme, votre esprit de synthèse, votre gentillesse et votre disponibilité nous ont marquée.

Veillez trouver ici l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

Madame le Docteur SPARSA
Praticien hospitalier

J'ai pu dès mes débuts dans l'apprentissage de la dermatologie bénéficier de tes conseils et de ton enthousiasme à partager tes connaissances.

Je te remercie infiniment pour ta grande disponibilité et ton dynamisme.

Reçois ici le témoignage de ma gratitude.

A Vincent, tu sais à quel point je t'aime. Je suis vraiment heureuse de vivre à tes côtés et d'avoir la chance de commencer à construire avec toi notre famille. A l'occasion de ma thèse, je te remercie pour le soutien inconditionnel que tu m'as apporté pendant mes études.

A mes parents, dire que j'ai eu la chance d'être votre enfant ! Je vous admire pour tout ce que vous avez pu faire jusque là dans votre vie. Je vous dois tant... A l'occasion de cette thèse, je ne peux qu'avoir un souvenir ému de votre soutien dès le début de mes études à grands renforts de thés et de « gros croissants » ! Je vous adore !

A Gaëlle et Elouan, mes frère et sœur adorés

A papi et mamie, qui nous ont entouré depuis le plus jeune âge de toute leur affection, avec ce jour un clin d'œil tout particulier à mon papi...

A mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines, c'est un bonheur de faire partie de votre « tribu »

A la mémoire de mes grands-parents et de mon oncle, je pense à vous

A ma belle-famille, et à tous les bons moments passés ensemble

A Manu, Laurent, Nadège, Zouzou, Jérôme, Sandra, Caroline, Jean-Michel, Nam Phuong, Julie, à tous mes amis...

A Eric, merci beaucoup pour ta disponibilité et ton aide précieuse

A toutes les personnes avec qui j'ai eu la joie de travailler, en particulier toute l'équipe des services du Pr Bedane, du Professeur Labrousse, du Professeur Weinbreck et du Dr Callès-Quist

PLAN

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	17
2. GENERALITES	20
2.1. EPIDEMIOLOGIE	20
2.1.1. <i>Incidence</i>	20
2.1.2. <i>Taux de mortalité</i>	21
2.1.3. <i>Facteurs de risque</i>	21
2.2. PREVENTION	23
2.2.1. <i>Prévention primaire</i>	23
2.2.2. <i>Prévention secondaire</i>	23
2.3. DIAGNOSTIC	24
2.3.1. <i>Clinique</i>	24
2.3.2. <i>Dermatoscopie</i>	25
2.3.3. <i>Examen anatomopathologique</i>	26
2.4. BILAN INITIAL	27
2.4.1. <i>Interrogatoire</i>	27
2.4.2. <i>Examen clinique</i>	28
2.4.3. <i>Examens complémentaires</i>	29
2.4.3.1. <i>La radiographie de thorax</i>	29
2.4.3.2. <i>La tomodensitométrie (TDM) thoracique</i>	30
2.4.3.3. <i>L'échographie abdominale</i>	30
2.4.3.4. <i>La TDM abdomino-pelvienne</i>	31

2.4.3.5. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) abdominale	32
2.4.3.6. La TDM cérébrale	32
2.4.3.7. L'IRM cérébrale	32
2.4.3.8. La scintigraphie osseuse	33
2.4.3.9. L'échographie ganglionnaire	33
2.4.3.10. Exérèse du ganglion sentinelle.....	34
2.4.3.11. Le petscan ou scintigraphie au 18-fluoro-desoxy-glucose.....	34
2.4.3.12. Les examens biologiques	35
2.5. CLASSIFICATIONS.....	36
2.6. FACTEURS PRONOSTIQUES	40
2.6.1. Critères histopathologiques	40
2.6.2. Critères cliniques	41
2.7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	42
2.7.1. Stade de la tumeur primitive	42
2.7.2. Stade des métastases loco- régionales	43
2.7.3. Stade des métastases à distance	43
2.7.3.1. Traitement chirurgical.....	44
2.7.3.2. Radiothérapie	45
2.7.3.3. Chimiothérapie	45
2.7.3.4. Perspectives futures	46
2.8. SURVEILLANCE	47
2.8.1. Histoire naturelle du mélanome.....	47
2.8.2. Surveillance après exérèse chirurgicale	48
2.8.2.1. Examen clinique.....	48
2.8.2.2. Examens complémentaires.....	49

3. ETUDE CLINIQUE	54
3.1. PRESENTATION DE L'ETUDE	54
3.2. METHODOLOGIE.....	54
3.2.1. <i>Modalités de constitution de la cohorte</i>	54
3.2.1.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires	54
3.2.1.2. Constitution de la cohorte	55
3.2.1.3. Durée du suivi.....	57
3.2.1.4. Exhaustivité du suivi	57
3.2.2. <i>Le critère de jugement principal</i> :	58
3.2.3. <i>Les critères de jugement secondaires</i> :	60
3.3. DESCRIPTION DES PATIENTS	61
3.3.1. <i>Facteurs démographiques</i>	61
3.3.2. <i>Les types de mélanomes</i>	62
3.3.3. <i>L'indice de Breslow</i>	63
3.3.4. <i>Le niveau de Clark</i>	64
3.3.5. <i>La Topographie</i>	65
3.4. RESULTATS DE L'ETUDE.....	67
3.4.1. <i>Critère de jugement principal</i>	67
3.4.1.1. Les vrais et faux négatifs	68
3.4.1.2. Les vrais et faux positifs.....	68
3.4.1.3. La sensibilité et la valeur prédictive positive.....	74
3.4.1.4. La spécificité et la valeur prédictive négative	75
3.4.2. <i>Critères de jugement secondaires</i>	76

4. DISCUSSION.....	82
5. CONCLUSION	101
6. BIBLIOGRAPHIE	104
7. ANNEXES	111
8. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	115

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 <i>Classification des phototypes selon Fitzpatrick (FITZPATRICK 1988)</i>	22
Tableau 2 <i>Critères ABCDE en faveur de mélanome</i>	24
Tableau 3 <i>Niveau d'invasion selon Clark et Mihm</i>	26
Tableau 4 <i>Classification TNM en trois stades originale et modifiée</i>	37
Tableau 5 <i>Classification conjointe du Comité Américain du Cancer et de l'Union Internationale Contre le Cancer 1992 (AJCC/UICC pTNM)</i>	38
Tableau 6 <i>Classification TNM du Comité Américain du Cancer (AJCC)</i>	38
Tableau 7 <i>Classification de L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)</i>	39
Tableau 8 <i>Classification du MD Anderson (Houston)</i>	39
Tableau 9 <i>Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans (SAURAT 2004)</i>	40
Tableau 10 <i>Marges d'exérèse recommandées selon les SOR 2005 (NEGRIER 2005)</i>	42
Tableau 11 <i>Résultats des radiographies de thorax</i>	74
Tableau 12 <i>Résultats des échographies abdominales</i>	75

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur cutanée maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules chargées d'élaborer le pigment mélanique. Ces cellules migrent lors de l'embryogenèse depuis les crêtes neurales jusqu'à leurs sites définitifs : la couche basale de l'épiderme et de certaines muqueuses ainsi que l'uvée et les méninges. Près de 95% des mélanomes sont de siège cutané, la localisation la plus fréquente étant les membres inférieurs chez la femme et le dos chez l'homme. Les autres localisations (unguéale, muqueuse, oculaire, méningée) sont plus rares.

Cette tumeur pose actuellement un véritable problème de santé publique en raison de l'augmentation constante de son incidence et du fait de son potentiel métastatique très élevé. Cette tumeur peut mettre en jeu le pronostic vital des patients atteints. De plus, elle peut toucher de jeunes patients.

La survenue d'une métastase ganglionnaire ou viscérale chez un patient atteint de mélanome motive la mise en route de thérapeutiques spécifiques. Ce dépistage doit être le plus précoce possible car le traitement de métastases ganglionnaires isolées par chirurgie avec ou sans traitement adjuvant ou le traitement d'une métastase viscérale unique par chirurgie peuvent parfois permettre des survies prolongées à des patients dont le pronostic en l'absence de traitement reste à l'heure actuelle très sombre.

Afin de dépister ces métastases, tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'une surveillance clinique rapprochée et d'une éducation des patients afin qu'ils réalisent une auto-surveillance entre deux visites. En effet, il s'agit de la méthode permettant de mettre en évidence une grande majorité des récurrences de mélanome pour un moindre coût, ainsi que de détecter la survenue éventuelle d'un deuxième mélanome. En revanche, en ce qui concerne l'intérêt de l'utilisation d'examen complémentaires dans le suivi des patients, il existe des divergences d'opinion et à ce jour, s'il existe des recommandations pour la surveillance des patients atteints d'un mélanome, celle-ci reste en pratique très hétérogène. Certains pensent que tout examen complémentaire est inutile dans la surveillance des patients atteints de

mélanome du fait d'une part de la faible probabilité de détecter une récurrence par ce moyen, et d'autre part par le pronostic actuellement très péjoratif des patients atteints d'un mélanome métastatique, pour lesquels il n'existe encore aucune thérapeutique réellement satisfaisante. D'autres mettent en avant la possibilité d'obtenir une survie prolongée après traitement chirurgical d'une métastase unique découverte précocement et la possibilité dans un futur proche d'avoir accès à d'autres thérapeutiques pour le mélanome métastatique ayant un réel bénéfice sur la survie des patients afin de justifier l'utilisation d'examen complémentaires systématiques dans leur suivi. De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des examens complémentaires dans le suivi des mélanomes mais il s'agit pour la grande majorité d'études rétrospectives débouchant sur des conclusions contradictoires en fonction des auteurs. En pratique courante, le suivi des patients atteints de mélanome est actuellement très hétérogène en fonction des pays et même en fonction des différents centres dans chaque pays.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la valeur des radiographies de thorax et des échographies abdominales réalisées de façon systématique dans le suivi des patients atteints d'un mélanome sans métastase régionale ni à distance au moment du bilan initial. Il s'agit en effet des deux examens encore les plus souvent pratiqués dans cette indication. Nous avons pour cela mené une étude prospective de cohorte en incluant tous les patients atteints de mélanome non métastatique au moment du diagnostic ayant réalisé leur bilan initial dans le service de dermatologie du Centre hospitalier Universitaire de Limoges entre janvier 1993 et décembre 1998. Nous avons suivi cette cohorte sur une durée de cinq ans. Nous avons ainsi évalué la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de ces examens dans le dépistage des récurrences de mélanome. Nous avons également noté les changements éventuels dans la prise en charge thérapeutique des patients en fonction des résultats de ces examens et leur éventuel impact sur leur survie. Enfin, nous avons analysé leur coût et leur acceptabilité.

GENERALITES

2. GENERALITES

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Incidence

Le mélanome est un cancer dont l'incidence est variable selon les pays, le phototype cutané, l'âge, le sexe et le mode de vie. La fréquence de cette tumeur est en hausse depuis plusieurs dizaines d'années dans les pays qui la mesurent, en particulier dans les tranches d'âge de trente à cinquante ans, et ce dans les deux sexes (MACKIE 2002).

L'incidence actuelle du mélanome est estimée à 7 à 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an en France soit 4000 à 6000 nouveaux cas chaque année.

De grandes différences sont observées en fonction de la latitude (exposition solaire) et des caractéristiques ethniques des populations.

L'incidence est très élevée chez les sujets à peau claire (40 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an en Australie, 14 nouveaux cas par an et par habitant en Norvège) alors qu'elle est très faible chez les sujets à peau noire (0,5 à 1 nouveau cas par an et par habitant chez les sujets à peau noire des Etats-Unis), les mélanomes siégeant chez ces sujets au niveau des zones non pigmentées à savoir les paumes et les plantes. L'incidence du mélanome est encore plus faible chez les sujets asiatiques (DE VRIES 2004).

L'incidence des formes superficielles extensives augmente plus vite que celle des autres formes histopathogéniques. L'augmentation d'incidence touche plus le tronc que les autres sites chez les hommes, et plus les membres inférieurs que les autres sites chez les femmes. L'incidence des mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1,5mm) augmente plus vite que celle des mélanomes plus épais, ceci étant particulièrement vrai en ce qui concerne

les femmes (MACKIE 2002). Ces chiffres pourraient être la conséquence d'une détection de plus en plus précoce de cette pathologie.

2.1.2. Taux de mortalité

Le taux de mortalité (environ 1,2 à 1,5 pour 100 000 habitants en France ; environ 5 pour 100 000 habitants en Australie) tend à augmenter moins que l'incidence, et même à se stabiliser ces dernières années ce qui est probablement la conséquence d'un dépistage de plus en plus précoce de la pathologie, à un moment de son évolution où elle est accessible à un traitement curatif et où son pronostic est meilleur. En revanche, il n'y a pas eu de progrès thérapeutique notable au cours des vingt dernières années en ce qui concerne les mélanomes avec extension systémique et le pronostic des mélanomes à épaisseur égale est resté le même (DE VRIES 2004).

L'espérance de vie à 5 et 10 ans décroît avec l'augmentation de l'âge lors du diagnostic. Elle est d'autant plus faible que l'épaisseur maximale de la tumeur est élevée (MACKIE 2002).

2.1.3. Facteurs de risque

-L'exposition solaire, en particulier si elle est intermittente, est le seul facteur exogène pour lequel l'augmentation du risque de mélanome est démontrée et les nouvelles habitudes d'exposition sont en partie responsables de l'augmentation de fréquence du mélanome (DE VRIES 2004).

-Les naevus congénitaux de grande taille présentent un risque de transformation maligne.

-Les phototypes clairs (I et II de la classification de Fitzpatrick, cf. tableau ci-dessous) sont plus exposés que les individus de phototype IV et V.

Phototype I	Sujets de peau claire qui, soumis aux rayons ultraviolets, brûlent toujours et ne bronzent jamais
Phototype II	Sujets de peau claire qui, soumis aux rayons ultraviolets, brûlent souvent et bronzent parfois mais moins que la moyenne et avec difficulté
Phototype III	Sujets de peau claire qui, soumis aux rayons ultraviolets, brûlent parfois et bronzent comme la moyenne
Phototype IV	Sujets de peau claire qui, soumis aux rayons ultraviolets, bronzent rapidement sans rougir
Phototype V	Sujets de peau brune qui, soumis aux rayons ultraviolets, bronzent rapidement sans rougir
Phototype VI	Sujets de peau noire qui, soumis aux rayons ultraviolets, bronzent rapidement sans rougir

Tableau 1 : *Classification des phototypes selon Fitzpatrick (FITZPATRICK 1988)*

-Le nombre de naevus naevo-cellulaires et l'existence de naevus atypiques sont un facteur de risque de développer un mélanome.

-L'existence de naevus atypiques est liée à une augmentation du risque de mélanome.

Ces trois derniers facteurs de risque (phototype, nombre de naevus, présence de naevus atypiques) sont au moins en partie codés génétiquement.

-Un antécédent de mélanome chez un individu donné augmente le risque de survenue de mélanome chez ses apparentés, en particulier ceux du premier degré. On parle de mélanome survenant dans un contexte familial quand on retrouve au moins deux mélanomes sur trois générations.

C'est pourquoi il est indiqué de réaliser un examen clinique chez les parents, enfants ainsi que dans la fratrie des patients atteints de mélanome sporadique afin de dépister les formes familiales et les sujets à risque de mélanome qui devront être surveillés régulièrement.

Au moins trois gènes de sensibilité au mélanome ont été identifiés sur le bras court du chromosome 1, le bras court du chromosome 9 et le bras long du chromosome 6, ces gènes n'expliquant qu'une petite partie des mélanomes familiaux.

-Un antécédent personnel de mélanome augmente le risque de survenue d'un deuxième mélanome (DE VRIES 2004).

2.2. Prévention

2.2.1. Prévention primaire

L'objectif de la prévention primaire est de faire diminuer l'incidence d'une pathologie en agissant sur un ou plusieurs de ses facteurs de risque afin d'éviter son apparition.

En ce qui concerne le mélanome, le seul facteur de risque accessible actuellement à ce type de prévention est le facteur comportemental à savoir l'abus d'exposition aux rayonnements ultraviolets (exposition solaire ou exposition aux ultraviolets artificiels).

Ce type de prévention vise à changer les comportements face à l'exposition aux rayonnements ultraviolets par l'intermédiaire d'une information de la population (campagnes de prévention utilisant les moyens audio-visuels) ou d'une information donnée à l'échelle individuelle au cours d'une consultation.

La non- exposition est la seule méthode sûre.

La non- exposition aux heures d'ensoleillement maximal et la protection vestimentaire sont des mesures indispensables.

Les crèmes solaires ont une action protectrice vis-à-vis de l'érythème solaire et du carcinome épidermoïde mais leur action préventive par rapport au mélanome n'est pas prouvée. Il y aurait même paradoxalement une augmentation du risque de mélanome chez les personnes utilisant des écrans solaires du fait de la suppression du signal d'alarme que constitue l'érythème solaire, avec pour conséquence un temps d'exposition solaire augmenté (HAYWOOD 2003). D'autres voies de photo protection sont de ce fait actuellement à l'étude.

2.2.2. Prévention secondaire

Elle a pour objectif de diminuer la mortalité liée à une affection.

En ce qui concerne le mélanome, son dépistage et son exérèse précoces à un stade curable permettent de diminuer la mortalité liée à cette pathologie.

Cette fois encore, la prévention peut se faire à l'échelle de la population (dépistage de masse avec entre autres la journée de dépistage chez les dermatologues, organisée chaque année en

France) ou à l'échelle individuelle avec une surveillance des sujets à risque de mélanome (cf. chap. 2. 1. 3. intitulé "Facteurs de risque")

Il faut également enseigner l'auto surveillance aux patients eux-mêmes afin qu'ils puissent consulter précocement en cas d'apparition d'une lésion cutanée suspecte.

2.3. Diagnostic

2.3.1. Clinique

La suspicion de mélanome est clinique : trois types de raisonnements peuvent conduire à cette hypothèse diagnostique :

- Un raisonnement analytique : le praticien recherche un certain nombre de critères précis et formule à partir de leur présence ou de leur absence, une ou plusieurs hypothèse(s) diagnostique(s).

Les critères les plus souvent utilisés dans le raisonnement analytique sont les critères ABCDE (cf. ci-dessous)

Critère A	Asymétrie
Critère B	Bords irréguliers
Critère C	Couleur hétérogène
Critère D	Diamètre supérieur à 6 mm
Critère E	Evolution

Tableau 2 : Critères ABCDE en faveur de mélanome

Le raisonnement analytique peut être mis en défaut par des lésions présentant les critères en faveur de mélanome mais n'étant pas des mélanomes (ex>kératose séborrhéique) ou par des mélanomes ne répondant pas aux critères (ex>mélanome achromique).

- Un raisonnement analogique : le praticien regarde la lésion dans sa globalité et son expertise va lui permettre, par comparaison avec d'autres lésions qu'il a vu dans le passé, de suspecter un mélanome.

- Un raisonnement comparatif : le praticien regarde la lésion dont il veut établir le diagnostic et la compare aux autres lésions mélanocytaires (naevus) de l'individu qu'il examine. La lésion est suspecte de malignité si elle est différente des naevus que l'individu présente par ailleurs (signe du « vilain petit canard »).

Une étude prospective publiée en 2005 a évalué l'efficacité de ces trois types de raisonnements. Une fiche de renseignements a été remise à 135 dermatologues volontaires qui devaient la remplir en suivant leur première impression clinique pour chaque lésion mélanocytaire dont ils décidaient de pratiquer l'exérèse. Sur cette fiche ils indiquaient le motif de l'exérèse de la lésion, leur impression immédiate sur la nature de la lésion selon un raisonnement analytique, selon un raisonnement comparatif et enfin selon un raisonnement analogique en utilisant la règle ABCDE. Les résultats ont ensuite été revus avec l'examen anatomopathologique des lésions en question. Les fiches de renseignement de 4036 lésions mélanocytaires consécutives ont ainsi été analysées. Cette étude a montré que les méthodes analytiques et comparatives étaient celles sur lesquelles les dermatologues appuyaient le plus leur diagnostic. Les critères ABCDE utilisés dans le raisonnement analogique ne semblaient pas jouer un rôle majeur dans le processus de reconnaissance de la nature d'une lésion mélanocytaire (GACHON 2005)

2.3.2. Dermatoscopie

Les lésions suspectes cliniquement peuvent être regardées en dermatoscopie ce qui accroît la performance diagnostique du clinicien, s'il est formé à cette technique et s'il la pratique régulièrement.

Il s'agit d'une méthode permettant de visualiser les couches superficielles de l'épiderme et du derme superficiel en utilisant les trois principes suivants : immersion de la lésion, éclairage sous un certain angle, agrandissement de l'image par une loupe.

2.3.3. Examen anatomopathologique

Il donne les renseignements suivants :

-Il fait le diagnostic de mélanome. Il s'agit d'une prolifération tumorale de nature mélanocytaire. Des critères de malignité architecturaux (asymétrie, absence de gradient de maturation correct, aspects pagétoïdes et lentigineux du contingent jonctionnel, embols vasculaires, engainement périnerveux...) et cytologiques (anysocaryose, nombreuses mitoses, atypies cytonucléaires...) sont présents.

La nature mélanocytaire des cellules tumorales est confirmée par l'étude immunohistochimique utilisant les anticorps anti-HMB45 et anti-protéine S100.

-Il détermine le type histologique du mélanome : mélanome superficiel extensif le plus fréquent, mélanome nodulaire, lentigo malin de Dubreuilh et mélanome acral lentigineux étant les quatre principaux types décrits.

-Il donne l'épaisseur maximale en millimètres de la tumeur ou indice de Breslow. Il s'agit plus précisément de la mesure à l'oculaire micrométrique sur une coupe histologique standard de l'épaisseur maximum de la tumeur comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde retrouvée.

-Il précise le niveau d'invasion de Clark, correspondant au niveau d'invasion tumorale dans les différentes couches de la peau. Il varie de I à V selon l'extension croissante en profondeur (cf. ci-dessous)

Niveau I	Mélanome intra épidermique : prolifération cantonnée à l'épiderme et à la gaine épithéliale des annexes
Niveau II	Invasion d'une partie du derme papillaire
Niveau III	Invasion de tout le derme papillaire, ne dépassant pas l'interface avec le derme réticulaire
Niveau IV	Invasion du derme réticulaire
Niveau V	Invasion de l'hypoderme

Tableau 3 : Niveau d'invasion selon Clark et Mihm

-Il note la présence ou l'absence d'une régression, correspondant à la disparition spontanée, totale ou focale, des mélanocytes tumoraux dans le derme et /ou l'épiderme, associée à des modifications du derme (infiltrat inflammatoire lymphocytaire, mélanophages, fibrose, vaisseaux congestifs,...). Elle est habituellement partielle. Le mélanome primitif peut régresser totalement après avoir donné des métastases ce qui explique que dans de rares cas de mélanome métastatique, le primitif ne soit pas retrouvé malgré une recherche approfondie. La régression est source d'erreurs sur le diagnostic de mélanome, sur son type histologique, et elle est responsable d'une sous-estimation de l'indice de Breslow.

-Il précise la présence ou l'absence d'ulcération et d'embols vasculaires, et relève l'importance de l'activité mitotique au sein de la tumeur.

-Il donne l'état des marges d'exérèse (en zone saine ou en zone tumorale), permettant de guider la reprise chirurgicale du mélanome.

-Si le mélanome est apparu sur une lésion préexistante, la mention en est faite par l'anatomopathologiste.

2.4. Bilan initial

Il vise à préciser l'extension du mélanome afin de déterminer son stade, ce qui permet d'apprécier le pronostic de la maladie et d'adapter les propositions thérapeutiques.

Il recherche l'existence de métastases cutanées satellites du primitif (c'est-à-dire situées à moins de 2cm de celui-ci), en transit (c'est-à-dire situées sur l'aire de drainage lymphatique du primitif avant d'atteindre le premier ganglionnaire), locorégionales (correspondant à l'atteinte d'un ou plusieurs ganglions) ou à distance (métastases viscérales).

2.4.1. Interrogatoire

Il recherche les signes fonctionnels pouvant orienter vers une métastase viscérale entre autres une dyspnée, une toux, une hémoptysie, une douleur thoracique pour les métastases pulmonaires ; des céphalées, des vomissements, des troubles neurologiques pour les

métastases cérébrales ; des douleurs de l'hypochondre droit, une dyspepsie pour les métastases hépatiques ; des douleurs osseuses pour les métastases du squelette etc....

Cependant les métastases responsables de tels signes fonctionnels sont le plus souvent volumineuses ou multiples et donc le plus souvent inaccessibles au traitement chirurgical.

2.4.2. Examen clinique

Il se fait sur un patient entièrement déshabillé afin d'inspecter l'ensemble du tégument (peau et muqueuses)

Sur le plan local, l'examen de la cicatrice d'exérèse du mélanome permet de rechercher une récurrence locale sous la forme d'une lésion pigmentée ou achromique, d'une induration, d'un nodule de perméation.

L'examen du tégument avoisinant et à distance recherche une métastase cutanée en transit ou la présence d'une autre lésion suspecte d'être un deuxième mélanome (s'il y en a une, son exérèse pour examen anatomopathologique est réalisée). Il permet également de rechercher la présence d'un naevus congénital ou de naevus atypiques. Ces lésions, à surveiller, doivent être décrites précisément afin de pouvoir évaluer leur évolution lors de la prochaine visite du patient.

Les aires de drainage ganglionnaire sont palpées à la recherche d'une adénopathie suspecte de récurrence régionale du mélanome (supra centimétrique et/ou indurée et/ou fixée aux plans superficiel et/ou profonds). Une attention toute particulière est portée au territoire de drainage ganglionnaire du primitif.

Un examen clinique complet est ensuite réalisé à la recherche de métastases viscérales (hépatique(s), pulmonaire(s), cérébrale(s), osseuse(s) ...).

Les recommandations françaises pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandation 2005 (SOR 2005), publiées en décembre 2005, recommandent comme un standard la réalisation d'un examen clinique complet lors du bilan initial d'un mélanome (NEGRIER 2005). Nous rappelons qu'un standard correspond à une attitude reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.

2.4.3. Examens complémentaires

2.4.3.1. La radiographie de thorax

Le poumon est le site de métastase viscérale le plus fréquent. La radiographie pulmonaire est, parmi les différents examens complémentaires à notre disposition pour rechercher des métastases pulmonaires, l'examen le moins cher, le plus disponible, le plus facile à mettre en œuvre et celui dont l'innocuité est la plus grande. Sur ces critères, il est très largement utilisé lors du bilan initial des mélanomes. Cependant, la rentabilité de cet examen paraît faible. En effet, il ne permet de retrouver des métastases que si celles-ci sont centimétriques ce qui n'inclue que les métastases nodulaires relativement évoluées et ne permet pas de détecter les métastases nodulaires à un stade plus précoce ni les autres formes d'atteinte métastatique pulmonaire (infiltrante, micro embolique, endobronchique...).

La revue de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence de consensus française de 1995 retrouve 4 métastases pulmonaires asymptomatiques sur 1114 radiographies de thorax réalisées lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome (SFD 1995, sources bibliographiques multiples).

Ces résultats sont confirmés par une étude américaine publiée en 1998, concernant 876 patients atteints d'un mélanome considéré de stade I après réalisation d'un examen clinique soigneux, pour lesquels une radiographie de thorax a été pratiquée lors du bilan initial : cet examen n'a permis de retrouver une métastase pulmonaire que dans un seul cas soit chez 0,1% des patients. Lors de cette étude, il existe 15% de faux positifs c'est-à-dire que des examens supplémentaires ont dû être pratiqués chez 130 patients pour lesquels la radiographie de thorax réalisée lors du bilan initial était douteuse, ces examens supplémentaires ayant permis d'infirmier la présence de métastase pulmonaire (TERHUNE 1998).

Une étude plus récente portant sur 224 patients ayant eu une radiographie de thorax lors du bilan initial d'un mélanome retrouve 7% de faux positifs alors qu'aucune radiographie de thorax ne permet de mettre en évidence une métastase pulmonaire avérée (WANG 2004).

Les SOR 2005 indiquent clairement que la réalisation d'une radiographie de thorax lors du bilan initial d'un mélanome non métastatique n'est pas recommandée (NEGRIER 2005).

Les recommandations sont différentes dans d'autres pays que le notre.

La réalisation d'une radiographie de thorax dans l'évaluation initiale d'un mélanome ne semble donc pas être un examen rentable. Il faut cependant souligner le fait qu'aucune étude

prospective n'a été réalisée à ce sujet, permettant de prouver son inutilité, et cet examen reste en pratique largement utilisé dans le bilan initial des mélanomes.

2.4.3.2. La tomодensitométrie (TDM) thoracique

La supériorité de la TDM sur la radiographie conventionnelle en ce qui concerne la détection de métastases pulmonaires d'un mélanome a été établie par de nombreux auteurs. Cependant cet examen paraît être de faible rentabilité en ce qui concerne la détection de métastases pulmonaires lors du bilan initial des mélanomes de type I.

La revue de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence de consensus française de 1995 ne retrouve qu'une métastase pulmonaire asymptomatique sur 621 TDM thoraciques réalisées lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I (SFD 1995, sources bibliographiques multiples).

Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une TDM thoracique pour les patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm avec ulcération, ou pour les patients avec une métastase ganglionnaire. Il s'agit donc des patients ayant un mélanome à fort potentiel métastatique (NEGRIER 2005). Nous rappelons qu'une option correspond à la possibilité de suivre plusieurs attitudes cliniques, reconnues comme appropriées par les experts. Dans ce cas précis, les experts ont conclu que les deux attitudes visant à proposer ou à ne pas proposer la TDM thoracique lors du bilan initial dans la population définie ci-dessus sont licites dans l'état actuel des connaissances.

2.4.3.3. L'échographie abdominale

Le foie est le deuxième site de métastase viscérale le plus fréquent, derrière le poumon. L'échographie hépatique est, parmi les différents examens complémentaires à notre disposition pour rechercher des métastases hépatiques, l'examen le moins cher, le plus disponible, le plus facile à mettre en œuvre et celui dont l'innocuité est la plus grande. Sur ces critères, il est très largement utilisé lors du bilan initial des mélanomes. Cependant, la rentabilité de cet examen paraît faible. En effet, il ne permet de retrouver des métastases que

si celles-ci sont supérieures à 2 cm. De plus, la fiabilité de cet examen dépend de l'état du patient (superpositions gazeuses). Les lésions découvertes éventuellement lors d'une échographie abdominale ne sont pas spécifiques et ce d'autant plus que les métastases hépatiques des mélanomes peuvent revêtir des présentations extrêmement variées (nécrose, calcifications, hyper vascularisation...). De plus, cet examen est opérateur- dépendant.

Pour toutes ces raisons, les SOR 2005 indiquent clairement que la réalisation d'une échographie abdominale lors du bilan initial d'un mélanome non métastatique n'est pas recommandée (NEGRIER 2005). Cependant, les recommandations sont différentes dans d'autres pays que le notre.

Il ne paraît pas indiqué de réaliser une échographie hépatique dans le bilan initial d'un mélanome de stade I mais il faut souligner le fait qu'aucune étude prospective n'a été réalisée à ce sujet, permettant de prouver son inutilité, et cet examen reste en pratique largement utilisé dans le bilan initial des mélanomes.

2.4.3.4. La TDM abdomino-pelvienne

Une étude rétrospective publiée en 1981 concernant 163 patients montre que la TDM abdominale est un examen plus fiable que l'échographie hépatique dans la détection des métastases hépatiques. (DOIRON 1981)

Cependant, la série n'est pas homogène et les examens ne sont pas réalisés chez tous les patients donc les résultats de cette étude sont très difficilement interprétables.

La revue de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence de consensus française de 1995 retrouve deux métastases hépatiques asymptomatiques sur 829 TDM abdominales réalisées lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I (SFD 1995, sources bibliographiques multiples). Cet examen paraît donc peu rentable lors du bilan initial d'un mélanome de stade I. Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une TDM abdomino-pelvienne lors du bilan initial des patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm avec ulcération ou qui présentent une métastase ganglionnaire (NEGRIER 2005).

2.4.3.5. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) abdominale

Aucune étude n'a été publiée évaluant l'intérêt de l'IRM abdominale dans la détection des métastases hépatiques lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I. Cet examen est réservé à l'authentification du statut métastatique du foie lorsque des images douteuses ont été retrouvées à l'échographie hépatique et/ou à la TDM abdominale.

2.4.3.6. La TDM cérébrale

La revue de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence de consensus française de 1995 ne retrouve aucune métastase cérébrale asymptomatique sur 133 TDM cérébrales réalisées lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I (SFD 1995, sources bibliographiques multiples). Cet examen ne semble donc pas indiqué en l'absence de signes cliniques d'appel. Cependant, les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une TDM cérébrale lors du bilan initial des patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm avec ulcération ou qui présentent une métastase ganglionnaire (NEGRIER 2005).

2.4.3.7. L'IRM cérébrale

Aucune étude n'a été publiée évaluant l'intérêt de l'IRM cérébrale dans la détection des métastases cérébrales lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I. En pratique, cet examen n'est réalisé qu'en cas de découverte à la TDM d'une métastase cérébrale unique afin de confirmer ou d'infirmer son caractère solitaire avant une intervention chirurgicale.

2.4.3.8. La scintigraphie osseuse

La revue de la littérature effectuée à l'occasion de la conférence de consensus française de 1995 ne retrouve aucune métastase osseuse asymptomatique sur 745 scintigraphies osseuses réalisées lors du bilan initial de patients atteints d'un mélanome de stade I (SFD 1995, sources bibliographiques multiples).

Cet examen ne doit donc être réalisé que chez les patients présentant des signes cliniques d'appel. Elle a l'avantage de permettre une étude de l'ensemble du squelette mais son inconvénient principal est son manque total de spécificité.

2.4.3.9. L'échographie ganglionnaire

Dans une étude concernant 100 patients avec un mélanome de Breslow supérieur ou égal à 1 mm chez lesquels un examen clinique complet, une échographie ganglionnaire et une analyse du ganglion sentinelle ont été effectués lors du bilan initial, Hafner et collaborateurs montrent que l'utilisation de l'échographie ganglionnaire permet de mettre en évidence 2 des 3 métastases ganglionnaires macroscopiques, définies comme mesurant plus de 4mm de diamètre. Ces métastases macroscopiques ne concernent cependant que 10% des métastases ganglionnaires présentes au moment du bilan initial, et les 3 métastases ganglionnaires macroscopiques avaient été retrouvées de toute façon par l'examen clinique. En ce qui concerne les métastases ganglionnaires de moins de 4 mm de diamètre (24 en tout dans cette étude), aucune n'a été retrouvée ni par l'échographie ganglionnaire, ni par l'examen clinique (HAFNER 2004).

L'intérêt de l'échographie ganglionnaire dans le bilan initial du mélanome paraît donc peu important au vu de cette étude. Les autres études publiées à l'heure actuelle sur l'échographie ganglionnaire concernent sa place lors de la surveillance des mélanomes de stade I et non pas sa place dans leur bilan initial. Nous en reparlerons donc dans le chapitre 2.8. intitulé « Surveillance ». Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une échographie locorégionale de la zone de drainage des mélanomes dont l'indice de Breslow est supérieur à 1 mm avec ulcération, supérieur à 2 mm sans ulcération, ou compliqués d'une métastase ganglionnaire microscopique ou macroscopique (NEGRIER 2005).

2.4.3.10. Exérèse du ganglion sentinelle

Cette technique consiste à repérer le premier relais ganglionnaire recevant le drainage lymphatique d'une tumeur après injection d'un colloïde radioactif autour de la cicatrice d'exérèse initiale de cette tumeur. Ce premier relais ganglionnaire est ensuite prélevé chirurgicalement, en général dans le même temps opératoire que la reprise du mélanome. L'examen anatomopathologique du prélèvement permet de déterminer s'il existe ou non un envahissement tumoral de ce premier relais ganglionnaire.

La réalisation de cette technique nécessite donc une coopération efficace multidisciplinaire impliquant les dermatologues, les médecins nucléaires, les chirurgiens et les anatomopathologistes.

La positivité ou la négativité du ganglion sentinelle est un facteur pronostique puissant et indépendant mais son exérèse n'a pas jusque là démontré de bénéfice sur la survie globale ni sans récurrence des patients. Des études multicentriques internationales sont actuellement en cours pour définir la place exacte de cette technique dans la prise en charge initiale des patients atteints d'un mélanome.

Les SOR 2005 proposent comme une option la réalisation de l'exérèse du ganglion sentinelle dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation portant sur des mélanomes de plus de 1 mm de Breslow ou ulcérés. En revanche, sa réalisation de manière systématique n'est pas recommandée (NEGRIER 2005).

Après exérèse du ganglion sentinelle, si celui-ci est métastatique, il est en général proposé au patient un curage complémentaire de l'aire de drainage concernée. Cependant, à ce jour, le bénéfice de ce curage sur la survie globale ou sans récurrence des patients n'est pas démontré.

2.4.3.11. Le petscan ou scintigraphie au 18-fluoro-desoxy-glucose

Cette technique semble supérieure au scanner dans la détection des métastases de mélanome mais sa place exacte reste à définir. Dans leur étude concernant 100 patients avec un

mélanome de stade I de Breslow supérieur ou égal à 1mm, la réalisation systématique lors du bilan initial d'un petscan permet à Hafner et collaborateurs de détecter seulement 2 des 26 métastases ganglionnaires présentes lors de ce bilan. Ces deux métastases ganglionnaires avaient été retrouvées au préalable par l'examen clinique. Dans cette étude, aucun patient ne présentait de métastase viscérale au moment du diagnostic (HAFNER 2004).

Certains auteurs préconisent cependant l'utilisation du petscan dans le bilan d'extension initial des mélanomes à haut risque métastatique.

Finger et collaborateurs ont ainsi étudié l'intérêt du petscan dans le bilan initial de mélanomes choroïdiens. Ils retrouvent des métastases à distance chez deux de leurs cinquante-deux patients grâce à cette technique (métastase hépatique pour l'un, métastases viscérales multiples pour l'autre). Il est intéressant de signaler que ces deux patients avaient au moment du diagnostic des métastases ganglionnaires régionales retrouvées par l'examen clinique et confirmées par l'examen anatomopathologique (stade III de la classification de l'AJCC) donc dans les deux cas des mélanomes à fort potentiel métastatique à distance. Le petscan retrouvait trois faux positifs dans leur étude (FINGER 2005).

Actuellement, cette technique n'est pas recommandée lors du bilan initial des patients atteints d'un mélanome non métastatique. Ses indications sont les suivantes :

- Chez un patient pour lequel une métastase unique a été mise en évidence, le petscan est indiqué afin de vérifier le caractère unique de la métastase et son accessibilité à un geste chirurgical à visée curative.

- Chez les patients sous traitement pour un mélanome métastatique, et plus particulièrement pour les patients inclus dans un protocole thérapeutique, le petscan est une aide précieuse dans l'évaluation de l'efficacité du traitement en question.

Les SOR 2005 proposent comme une option la réalisation d'un petscan lors du bilan initial des patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm avec ulcération ou qui présentent une métastase ganglionnaire (NEGRIER 2005).

2.4.3.12. Les examens biologiques

Les examens biologiques n'ont aucune indication dans le bilan initial des mélanomes quelle que soit l'épaisseur du mélanome, comme l'ont montré de nombreuses études.

Wang et collaborateurs ont notamment étudié l'intérêt du dosage de la lactate déshydrogénase (LDH) sérique dans la détection de métastases à distance lors du bilan initial de 96 patients après chirurgie initiale d'un mélanome de Breslow >1mm. Un résultat est positif (augmentation du taux de LDH de plus de 10% par rapport à la limite supérieure de la normale) et 13 résultats sont équivoques (augmentation du taux de LDH de moins de 10% par rapport à la limite supérieure de la normale). Aucun patient pour lesquels le taux de LDH était élevé ou équivoque ne présentait de métastase viscérale après une surveillance d'au moins 6 mois (WANG 2004).

Les SOR 2005 indiquent clairement que l'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée dans le bilan initial des mélanomes (NEGRIER 2005).

2.5. Classifications

A l'issue du bilan initial précédemment décrit, l'extension du mélanome est précisée ce qui permet de définir différents stades de la pathologie.

Plusieurs systèmes de classification existent, lesquels sont périodiquement remis à jour en fonction de l'évolution des connaissances concernant les facteurs pronostiques du mélanome. Ces systèmes permettent de déterminer des groupes de patients homogènes en ce qui concerne leur pronostic. Ci-dessous se trouvent les différentes classifications utilisées en 1993 c'est-à-dire au début de notre étude, car ce sont ces classifications que nous avons prises en compte dans l'inclusion de nos patients. Ces classifications ont pour certaines été remises à jour depuis cette date.

La plus utilisée en France est la classification TNM en trois stades (cf. ci-dessous) :

Stades	Système original	Système modifié
I	Mélanome primitif localisé Ia : récurrence locale	Maladie localisée Ia : mélanome primitif isolé Ib : primitif et satellites dans un rayon de moins de cinq cm du primitif Ic : récurrence locale dans un rayon de cinq cm de la cicatrice d'exérèse du primitif Id : métastases en transit (à plus de cinq cm de la cicatrice mais dans la zone de drainage lymphatique du primitif)
II	Métastases ganglionnaires régionales ou en transit	Métastases ganglionnaires régionales
III	Métastases à distance	Métastases à distance

Tableau 4 : Classification TNM en trois stades originale et modifiée

La plus utilisée dans les pays anglo-saxons est celle de l'AJCC/UICC (cf. ci-dessous). Pour les raisons décrites plus haut, nous ne présentons pas ici la dernière version de cette classification (qui prend notamment en compte la présence ou l'absence d'une ulcération du mélanome ainsi que la présence ou l'absence de métastase ganglionnaire microscopique découverte par la technique du ganglion sentinelle), mais la version utilisée en 1993 au début de notre étude.

Stades	Critères
IA	Tumeur de niveaux II et III de Clark et < ou = 1,5 mm d'épaisseur
IB	Tumeur de niveaux IV et V de Clark et > ou = 1,51 mm d'épaisseur
II	Envahissement ganglionnaire régional
III	Envahissement ganglionnaire juxtarégional
IV	Métastases à distance

Tableau 7 Classification de L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

Une dernière classification est parfois utilisée, il s'agit de la classification du centre anticancéreux MD Anderson de Houston (cf. ci-dessous) :

Stades	Critères
I	Mélanome primitif IA : mélanome primitif en place IB : mélanome primitif excisé localement IC : mélanomes primitifs multiples
II	Récidive locale ou métastases locales dans un rayon de 3 cm du primitif
III	Métastases régionales IIIA : envahissement tissulaire régional excluant les ganglions IIIB : envahissement ganglionnaire IIIAB : envahissement ganglionnaire et cutané
IV	Métastases à distance IVA : métastases cutanées seules IVB : métastases viscérales

Tableau 8 : Classification du MD Anderson (Houston)

Le stade I a été défini comme étant un mélanome primitif sans extension régionale ou à distance lors de la conférence de consensus française de 1995 ce qui correspond :

- au stade I de la classification TNM
- aux stades IA à IIB de l'AJCC/UICC
- aux stades IA à IIB de l'AJCC
- aux stades IA et IB de l'UICC
- aux stades IA, IB et IC de la classification du MD Anderson. (SFD 1995)

Nous garderons cette définition lorsque nous parlerons de mélanome de stade I dans notre travail.

2.6. Facteurs pronostiques

2.6.1. Critères histopathologiques

*Au stade de mélanome primitif isolé :

-il existe une corrélation directe entre l'indice de Breslow et le risque de décès, comme le montre l'étude de Kelly et collaborateurs portant sur 1324 patients atteints d'un mélanome de stade I et suivis sur 10 ans (KELLY 1985).

Les risques approximatifs de récurrence et de décès à 5 et 10 ans sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

		Risque de Récidive	Risque de décès à 5 ans	Risque de décès à 10 ans
Mélanome primitif, après exérèse	intra épithélial	0%	/	/
	Breslow 0,2-0,75mm	<10%	<5%	<5%
	Breslow 0,75-1,5mm	20%	10%	15%
	Breslow 1,5-4mm	40%	30%	40%
	Breslow >4mm	70%	40%	50%
Mélanome régional, après curage	1 adénopathie	70%	50%	>60%
	>4 adénopathies	>80%	>70%	>80%

Tableau 9 : *Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans (SAURAT 2004)*

-Le niveau de Clark, l'ulcération, l'aspect régressif, l'index mitotique, le type histopathologique sont les autres facteurs pronostiques histologiques (MACKIE 2002).

-Le ganglion sentinelle est également un facteur pronostique très intéressant puisque les sujets avec un ganglion sentinelle négatif ont, quel que soit l'indice de Breslow, un risque très faible de rechute.

*Au stade de métastases régionales, le délai de récurrence est très court (médiane inférieure à un an) et les facteurs pronostiques sont le nombre de ganglions envahis (à interpréter en fonction du nombre de ganglions analysés) et la présence ou l'absence de rupture capsulaire.

La taille des ganglions envahis et la présence d'une ulcération sont des facteurs pronostiques de moindre importance.

*Au stade de métastases viscérales, le nombre de sites métastatiques atteints est un facteur pronostique important.

2.6.2. Critères cliniques

Les autres facteurs tels que le sexe, l'âge ou la topographie semblent plus secondaires.

Les localisations de plus mauvais pronostic sont le tronc, les membres supérieurs, le cou et le scalp, ce qui pourrait être expliqué par le drainage lymphatique de ces zones (notamment le nombre de relais ganglionnaires entre la tumeur et la circulation sanguine) (MEIER 2002).

La différence de pronostic selon le sexe (pronostic plus défavorable chez l'homme) pourrait être en fait la conséquence des différences de localisations des mélanomes entre les hommes et les femmes (le tronc étant la localisation prédominante chez l'homme et les membres inférieurs la localisation prédominante chez la femme)

2.7. Prise en charge thérapeutique

2.7.1. Stade de la tumeur primitive

*Le mélanome est alors accessible à un traitement curatif, qui consiste en une exérèse chirurgicale avec une marge fonction de l'indice de Breslow :

Epaisseur selon Breslow	Marges de la reprise chirurgicale
Mélanome in situ	0,5cm
< ou égal à 1mm	1cm
1,01-2,0mm	1 à 2cm
2,01-4mm	2cm
>4mm	2-3cm
Lentigo malin non invasif	1cm (0,5cm si localisation ne permettant pas une marge supérieure Sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges)

Tableau 10 : Marges d'exérèse recommandées selon les SOR 2005 (NEGRIER 2005)

Ce traitement chirurgical est le seul validé à l'heure actuelle.

*A l'heure actuelle, aucun traitement adjuvant n'est indiqué pour les patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est inférieur ou égal à 1,5mm et sans métastase ganglionnaire.

Des études sont encore en cours en ce qui concerne l'immunothérapie adjuvante par l'interféron alpha. L'interféron à faible dose (3 millions d'unités 3 fois par semaine en sous-cutanée pendant 18 mois) peut être proposé chez les patients atteints d'un mélanome de plus de 1,5mm de Breslow sans envahissement ganglionnaire histologique.

Ce traitement semble avoir un effet sur la survie de ces patients sans récurrence mais pas sur leur survie globale, au prix d'une toxicité élevée.

Les SOR 2005 considèrent deux options thérapeutiques possibles pour les patients concernés : appliquer le protocole décrit ci-dessus ou ne pas faire de traitement adjuvant (NEGRIER 2005).

*La radiothérapie post-opératoire et la chimiothérapie adjuvante sont inefficaces après exérèse d'un mélanome non métastatique

2.7.2. Stade des métastases loco- régionales

*Le traitement de choix du mélanome au stade d'envahissement régional est le curage chirurgical de l'aire de drainage en question. Des périodes de rémission prolongée et des guérisons peuvent être observées après ce traitement chirurgical.

*L'interféron à forte dose (20 millions d'unités par mètre carré et par jour en intraveineuse pendant un mois puis 10 millions d'unités par mètre carré en sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 48 semaines) peut être proposé chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique. Ce traitement semble avoir un effet sur la survie de ces patients sans récurrence mais pas sur leur survie globale, au prix d'une toxicité élevée.

Les SOR 2005 considèrent deux options thérapeutiques possibles pour les patients concernés : appliquer le protocole décrit ci-dessus ou ne pas faire de traitement adjuvant (NEGRIER 2005).

*La radiothérapie post-opératoire et la chimiothérapie adjuvante sont inefficaces à ce stade.

2.7.3. Stade des métastases à distance

A ce stade, la médiane de survie des patients est de 4 à 8 mois (WOOD 2001) avec une survie à 5 ans inférieure à 5% (ESSNER 2004). Ces chiffres dépendent avant toute chose du nombre de sites métastatiques (plus il est élevé, plus le pronostic est péjoratif), en second

lieu de la nature du site métastatique (avec du pronostic le moins péjoratif au pronostic le plus péjoratif l'atteinte du tractus intestinal, l'atteinte pulmonaire, l'atteinte hépatique et enfin l'atteinte cérébrale), et enfin de l'intervalle entre la résection du mélanome et la survenue de la première métastase (plus cet intervalle est long, meilleur est le pronostic) (ESSNER 2004). Ces chiffres sont relativement stables depuis les 30 dernières années, reflétant le peu d'efficacité des thérapeutiques mises en œuvre.

2.7.3.1. Traitement chirurgical

Seul le traitement chirurgical complet d'une métastase unique, voire dans de rares cas le traitement chirurgical complet d'un petit nombre de métastases, permet parfois une survie prolongée chez ces patients :

- Dans une publication américaine de 2001 concernant 838 patients atteints d'un mélanome de stade IV, la médiane de survie était de 27,6 mois en cas de traitement chirurgical complet de la ou des métastase(s) intra- abdominale(s) avec 24% de survie à 5 ans, de 8,4 mois en cas de traitement chirurgical incomplet avec 0% de survie à 5 ans et de 9,6 mois en cas d'abstention chirurgicale avec 7% de survie à 5 ans (WOOD 2001).

-Une autre étude concernant 112 patients présentant un mélanome initialement intraoculaire avec métastases viscérales (majoritairement intra hépatiques, pour 70% d'entre elles) retrouvait une médiane de survie à 38 mois et une survie à 5 ans de 39% pour les patients ayant eu une exérèse chirurgicale de leurs métastases (21% des patients étudiés) contre une médiane de survie à 9 mois et 0% de survie à 5 ans pour les patients n'ayant pas été opérés (HSUEH 2004).

-Leo a réalisé une étude rétrospective portant sur 328 patients ayant eu une résection chirurgicale d'une métastase pulmonaire de mélanome. Sur les 282 patients pour lesquels cette résection était complète, il a observé une survie à 5 ans de 22% et une survie à 10 ans de 16%. Sur les 46 patients pour lesquels la résection avait été incomplète, il ne retrouvait aucun survivant à 5 ans (LEO 2000).

-Une autre publication américaine de 2004 retrouvait une survie à 5 ans de 29% chez 877 patients traités par chirurgie pour une métastase unique de mélanome pulmonaire ou intra-abdominale (ESSNER 2004).

En revanche, le traitement chirurgical d'une métastase cérébrale même unique ne semble pas apporter de bénéfice en terme de survie (ALLEN 2002).

Bien que toutes les études citées ci-dessus soient des analyses rétrospectives où les arguments exacts ayant conduit à la tentative chirurgicale ne sont pas standardisés, il apparaît clairement un bénéfice du traitement chirurgical s'il permet une exérèse complète de la ou plus rarement des sites métastatique(s) retrouvé(s), avec des survies nettement supérieures à celles attendues à ce stade de la maladie.

Le traitement chirurgical doit donc être proposé aux patients chez lesquels une exérèse métastatique complète peut être effectuée, lesquels sont déterminés au vu d'un bilan d'extension exhaustif (ALLEN 2002).

Le traitement chirurgical peut également être utilisé de manière palliative en cas de métastases symptomatiques, par exemple devant une métastase obstructive du tractus digestif.

2.7.3.2. Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée au titre de traitement symptomatique dans la cadre de métastases osseuses hyperalgiques et dans le cas de métastases ganglionnaires ou cutanée inopérables.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est plus particulièrement indiquée devant les métastases cérébrales, avec une bonne efficacité sur les symptômes neurologiques et le volume tumoral et peu d'effets secondaires, mais sans amélioration de la survie globale des patients (ALLEN 2002).

2.7.3.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie peut faire régresser les métastases sans avoir prouvé une augmentation de la survie globale des patients. Le taux de réponse de la dacarbazine (Deticène®), considérée comme le médicament de référence en monothérapie, n'est que de l'ordre de 10 à 20% avec seulement 5% de rémissions complètes.

La durée de la réponse est de l'ordre de trois à six mois.

Cette molécule est bien tolérée sur le plan clinique et para clinique.

Le temozolomide (Temodal®) est une molécule proche de la dacarbazine mais contrairement à cette dernière, elle peut passer la barrière hématoencéphalique et s'administre per os.

D'autres molécules ont également une activité sur les métastases de mélanome dont les nitoso-urées (Fotemustine®, dont l'activité a été démontrée), les alcaloïdes de la pervenche et le cisplatine.

Les poly chimiothérapies n'ont jamais démontré leur supériorité sur les mono chimiothérapies.

2.7.3.4. Perspectives futures

Le développement d'un mélanome malin est le résultat d'un déséquilibre entre la prolifération de cellules tumorales et la réponse immunologique qui est incapable de développer des mécanismes effecteurs aboutissant à l'élimination de ces cellules tumorales. Le mélanome est une des néoplasies humaines les plus immunogènes. De nombreuses études cliniques ont été réalisées lors de ces dernières années ou sont encore en cours afin de trouver des traitements du mélanome visant à induire ou à restaurer une immunité active anti-tumorale chez les patients atteints. Nous avons évoqué plus haut le traitement par interféron qui rentre dans ce cadre. Actuellement l'intérêt d'autres immunothérapies est l'objet d'études de mise au point ou de faisabilité. A ce jour, aucun procédé de vaccinothérapie ou d'immunothérapie n'a démontré son efficacité en termes de survie globale ou sans récurrence des patients atteints d'un mélanome au stade de métastases viscérales.

Au total, il est très important de découvrir précocement une métastase loco-régionale, accessible au traitement chirurgical avec possibilité de guérison ou de survie prolongée. Il est également important de découvrir précocement une métastase viscérale unique accessible au traitement chirurgical ce qui permet parfois des survies très prolongées par rapport à l'abstention thérapeutique.

2.8. Surveillance

2.8.1. Histoire naturelle du mélanome

La nécessité d'une surveillance régulière des patients atteints d'un mélanome de stade I tient au fort potentiel métastatique de cette tumeur. Les récurrences doivent être détectées le plus précocement possible pour adapter la thérapeutique. La mise en place d'une surveillance adaptée nécessite une bonne connaissance de l'histoire naturelle du mélanome.

Une étude allemande publiée en 2002 à partir du registre du mélanome dans le service de dermatologie de Tuebingen décrit l'histoire naturelle du mélanome. Cette étude concerne 3001 patients pour lesquels le diagnostic de mélanome primitif sans métastase retrouvée lors de l'examen initial a été posé. Lors des dix années suivant le diagnostic de tumeur primitive, 466 d'entre eux (16%) ont développé une métastase. Cette métastase était ganglionnaire locorégionale dans 50,2% des cas (médiane de survenue de cet événement : 16 mois). Elle était cutanée satellite ou en transit dans 21,7% des cas (médiane de survenue de cet événement : 17 mois). Enfin, 28,1% des patients ont développé directement une métastase viscérale, probablement par voie hématogène (médiane de survenue de cet événement : 25 mois). Cette étude retrouve un risque plus élevé de développer directement des métastases viscérales chez les patients présentant un mélanome du tronc ou des membres supérieurs (MEIER 2002).

Ces chiffres sont en corrélation avec ceux retrouvés par Dicker et collaborateurs, qui ont analysé de façon rétrospective les dossiers de 1568 patients suivis en Ecosse du Sud pour des mélanomes de stade I entre 1979 et 1990. Ces patients ont été suivis pendant une durée minimale de cinq ans. Au cours des cinq premières années de suivi, 19% d'entre eux ont présenté une récurrence de leur mélanome. Les récurrences étaient ganglionnaires dans 56% des cas, cutanées dans 23% des cas et viscérales dans 22% des cas (DICKER 1999).

De façon plus détaillée, les sites métastatiques les plus fréquemment atteints sont par ordre décroissant : la peau, les ganglions, les poumons, le foie, le cerveau, les os et le tissu gastro-intestinal. (TERHUNE 1998)

Ces chiffres rejoignent ceux publiés par Huang et collaborateurs d'après une revue de la littérature réalisée entre 1966 et 1998 : les métastases de mélanome sont par ordre de

fréquence la peau et les ganglions (42 à 59%), les poumons (18 à 36%), le foie (14 à 20%), le cerveau (12 à 20%), les os (11 à 17%) et le tractus gastro- intestinal (1 à 7%) (HUANG 1998). En ce qui concerne la chronologie de survenue des récurrences, Dicker et collaborateurs remarquent dans leur série que 80% d'entre elles ont lieu lors des trois premières années du suivi et que moins de 8% sont découvertes au-delà des cinq premières années de suivi (DICKER 1999). En ce qui concerne les mélanomes très épais (Breslow supérieur ou égal à 4mm), la fréquence des récurrences est maximale lors de la première année du suivi (40%) pour décroître ensuite jusqu'à 2,5 à 5% par an. Si cette fréquence est faible à partir de la cinquième année de suivi, elle reste cependant stable dans le temps par la suite justifiant une surveillance à vie (SYLAIDIS 1997). Weiss et collaborateurs, qui ont effectué une analyse rétrospective portant sur 161 patients atteints d'un mélanome à haut risque de récurrence (Breslow supérieur ou égal à 1,69mm et/ou métastases régionales au moment du diagnostic) confirment la survenue plus précoce des métastases dans ce sous- groupe de patients. En effet, dans leur série, 69% des premières métastases après le bilan initial surviennent lors de la première année du suivi et 19% lors de la seconde année du suivi. La distribution des métastases par site dans leur série est tout à fait comparable à celle retrouvées dans les autres séries citées plus haut (ganglionnaires : 45%, cutanées : 22% et à distance : 23%) (WEISS 1995). Enfin, en ce qui concerne le pronostic du mélanome, le risque de mourir de cette pathologie augmente progressivement après la chirurgie initiale pour atteindre un pic entre 40 et 72 mois de surveillance, en fonction de l'indice de Breslow (le risque de décès est maximal d'autant plus tôt après la reprise chirurgicale du mélanome primitif que celui-ci était de Breslow plus élevé). Après cette date, le risque diminue pour tendre vers un risque nul après dix ans de surveillance (ROGERS 1986).

2.8.2. Surveillance après exérèse chirurgicale

2.8.2.1. Examen clinique

L'examen clinique est essentiel, il doit être complet et répété (cf. chapitres 2.4.1. : « Interrogatoire » et 2.4.2. : « Examen clinique »)

Sa fréquence est à adapter aux caractéristiques du mélanome :

-Pour les tumeurs dont l'indice de Breslow est inférieur ou égal à 2mm sans ulcération, ou inférieur ou égal à 1mm avec indice de Clark IV ou V ou avec ulcération, l'examen clinique doit être répété tous les six mois pendant cinq ans puis de façon annuelle à vie.

-Dans tous les autres cas, l'examen clinique doit être répété tous les trois mois pendant cinq ans puis de façon annuelle à vie (NEGRIER 2005).

L'auto-surveillance doit être enseignée au malade dans tous les cas.

2.8.2.2. Examens complémentaires

Nous avons déjà parlé des différents examens complémentaires utilisés dans la recherche de métastases régionales et à distance des mélanomes dans le chapitre 2.4. intitulé « bilan initial » et nous avons vu à cette occasion que l'utilisation de certains d'entre eux au moment du bilan initial après exérèse chirurgicale d'un mélanome était controversée. Il en est de même pour les examens à utiliser de façon systématique lors du suivi des mélanomes, en l'absence de symptomatologie évoquant la survenue d'une récurrence.

L'inutilité de certains examens dans le suivi des mélanomes est bien établie. Il en est ainsi pour :

*Les examens biologiques :

Deux grandes études rétrospectives montrent que si les examens biologiques, notamment le taux de Lactate Déshydrogénase et les enzymes hépatiques, sont parfois anormaux lorsque le patient présente une récurrence d'un mélanome, ils ne sont jamais le seul indicateur de cette récurrence (BASSERES 1995), (WEISS 1995).

*La scintigraphie osseuse :

Dans une revue de la littérature réalisée entre 1966 et 1998, Huang et collaborateurs ne retrouvent aucun cas décrit de métastase osseuse asymptomatique découverte par une scintigraphie osseuse proposée de manière systématique dans le suivi des patients (HUANG 1998).

En revanche, pour d'autres examens, aucun consensus international n'existe actuellement permettant de trancher sur leur efficacité :

*Les deux examens complémentaires les plus prescrits de manière systématique en l'absence de symptôme particulier dans le suivi des patients atteints de mélanome sont la radiographie de thorax et l'échographie abdominale, sur les arguments suivants :

-Nous avons vu dans le chapitre 2.8.1 intitulé « histoire naturelle du mélanome » que les poumons et le foie sont les deux sites les plus fréquemment atteints en cas de métastase viscérale.

-La radiographie de thorax et l'échographie abdominale sont deux examens simples, faciles à mettre en œuvre, peu coûteux comparés aux autres techniques d'imagerie. Il s'agit également des examens dont l'innocuité est la plus grande.

Cependant, leur rentabilité paraît faible et ils ne sont pas recommandés dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I selon la conférence de consensus française de 1995 (SFD 1995). Tous les experts interrogés à ce sujet lors de cette conférence de consensus n'étaient pas d'accord, et en pratique courante en France la radiographie de thorax et l'échographie abdominale restent largement utilisées dans le suivi des mélanomes de stade I. Une étude a été réalisée auprès des dermatologues et cancérologues français deux ans après la publication des résultats de la conférence de consensus française de 1995. Cette étude montre une diminution importante du nombre d'examens biologiques et de scanners thoraco-abdomino-pelviens dans le suivi des patients atteints de mélanome de stade I, et ce d'autant plus que l'épaisseur du mélanome est faible. En revanche il n'existe pas de diminution significative de la prescription de radiographies de thorax et d'échographies hépatiques dans cette même indication, quelle que soit l'épaisseur du mélanome (BAFOUNTA 1999).

Les SOR 2005 vont dans le sens de la conférence de consensus de 1995 et ne recommandent pas l'utilisation de la radiographie de thorax ni de l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes non métastatiques (NEGRIER 2005).

Les mêmes recommandations existent dans d'autres pays comme par exemple au Royaume Uni (ROBERTS 2002).

Mais il est intéressant de noter que dans certains autres pays, les conférences de consensus recommandent l'utilisation régulière de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes de stade I : il en est ainsi en Suisse, en Allemagne ou en Suède par exemple (DUMMER 2005), (HUANG 1998).

*Les autres techniques d'imagerie sont en général réservées à certains sous-groupes de patients :

-Le scanner thoracique, abdominal ou pelvien peut être prescrit en cas de point d'appel clinique évoquant une lésion secondaire, en cas de métastase ganglionnaire avérée afin de compléter le bilan d'extension avant de mettre en route une thérapeutique, ou de façon systématique dans le suivi de certains patients avec un mélanome à fort potentiel métastatique (stades IIA et IIB de la classification de l'AJCC) (HUANG 1998).

-La TDM et l'IRM cérébrales sont en général réalisées seulement en cas de point d'appel clinique ou pour certains auteurs en cas de mélanome de forte épaisseur de la tête ou du cou (HUANG 1998).

Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une TDM thoracique, abdomino-pelvienne et cérébrale dans les cinq premières années du suivi des mélanomes de plus de 4mm de Breslow avec ulcération sans envahissement ganglionnaire ou celui des mélanomes avec métastase ganglionnaire microscopique ou macroscopique (NEGRIER 2005). Si ces examens sont mis en œuvre, leur fréquence est à adapter au cas par cas.

*D'autres examens enfin sont encore en cours d'évaluation :

-L'échographie ganglionnaire a été démontrée plus efficace que l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires lors du suivi des mélanomes de stade I et est recommandée dans le suivi systématique des mélanomes au même titre que l'examen clinique par certains auteurs mais des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer les effets potentiels de la découverte de métastases ganglionnaires grâce à cet examen sur la survie des patients.

Dans une étude prospective de 2000, Blum et collaborateurs ont réalisé une échographie systématique des aires ganglionnaires de drainage chez 1288 patients atteints de mélanomes sans métastase au moment du diagnostic. La sensibilité et la spécificité de l'échographie ganglionnaire étaient de 89,2% et de 99,7% respectivement, alors qu'elles étaient de 71,4% et 99,7% respectivement pour l'examen clinique (BLUM 2000). Ces données sont confirmées par l'étude de Voit et collaborateurs (VOIT 2001).

Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser une échographie loco-régionale de la zone de drainage de la tumeur tous les trois à six mois dans les cinq premières années du suivi des mélanomes de plus de 1mm d'indice de Breslow s'ils sont ulcérés ou de plus de 2mm d'indice de Breslow sans ulcération, ainsi que pour les mélanomes avec métastases régionales ou cutanées en transit (NEGRIER 2005).

-Le petscan, comme nous l'avons vu plus haut, n'est pas actuellement utilisé dans le suivi systématique des mélanomes mais des études sont encore en cours à ce sujet.

Les SOR 2005 proposent en option la possibilité de réaliser un petscan dans les cinq premières années du suivi des mélanomes de plus de 4mm de Breslow avec ulcération sans envahissement ganglionnaire ou celui des mélanomes avec métastase ganglionnaire microscopique ou macroscopique (NEGRIER 2005). Si cet examen est mis en œuvre, la fréquence est à adapter au cas par cas.

* En ce qui concerne la fréquence de réalisation des examens complémentaires, les auteurs pensant que de tels examens sont intéressants dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I recommandent de les réaliser au minimum deux fois par an (SFD 1995). En effet, la recherche systématique de métastases a pour but de les dépister précocement, afin de pouvoir adapter au plus vite la prise en charge thérapeutique. En conséquence, la fréquence de surveillance doit dépendre de la vitesse moyenne de croissance des métastases. Les examens doivent être d'autant plus rapprochés que cette vitesse de croissance est élevée. Nous savons de manière indirecte que la vitesse de croissance des métastases de mélanome est élevée puisque environ un tiers à la moitié d'entre elles sont découvertes dans les trois à quatre mois suivant une visite de surveillance chez le dermatologue d'après au moins deux études rétrospectives, passant dans ce laps de temps d'une taille inaccessible à l'examen clinique à une taille qui la rend évidente pour le patient (DICKER 1999), (BASSERES 1995).

En conclusion, ces dernières années, les recommandations concernant la surveillance des patients après exérèse d'un mélanome évoluent continuellement en fonction des nouvelles données scientifiques fournies par la littérature. Si tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'une surveillance clinique régulière, les avis divergent concernant la mise en œuvre de différents examens complémentaires, en particulier celle de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale. De nombreux groupes ont édité des guides afin de standardiser cette surveillance. Ces recommandations sont variables selon les pays et restent controversées du fait :

-de l'absence d'études prospectives de haut degré de preuve évaluant chaque technique proposée dans la surveillance de ces patients

-du caractère potentiellement mortel du mélanome et du nombre important de patients jeunes ou d'âge moyen atteints faisant entrer en jeu un facteur émotionnel dans le choix de la surveillance proposée par les différents praticiens impliqués.

En pratique, chaque centre a donc des pratiques de surveillance qui lui sont propres et qui ne correspondent pas toujours aux recommandations existantes.

ETUDE CLINIQUE

3. ETUDE CLINIQUE

3.1. Présentation de l'étude

Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la réalisation systématique de radiographies thoraciques et d'échographies abdominales dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I. En effet, ces examens sont actuellement largement pratiqués de façon régulière au cours de la surveillance des patients après exérèse d'un mélanome sans métastase régionale ni viscérale au moment du diagnostic bien que ni leur efficacité dans la détection précoce des métastases pulmonaires et hépatiques des mélanomes, ni en cas de détection précoce leur impact sur la survie des patients ne soit clairement établis.

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte monocentrique réalisée dans le service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges entre janvier 1993 et décembre 2003, de niveau de preuve scientifique 2 selon l'ANAES et 3 selon la Canadian Medical Association. (Cf. Annexe I)

3.2. Méthodologie

3.2.1. Modalités de constitution de la cohorte

3.2.1.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires à la réalisation de notre étude a été évalué à 83.

Pour réaliser ce calcul, nous nous sommes basés sur les chiffres retrouvés par Dicker et collaborateurs qui ont décrit une série de patients atteints de mélanomes de stade I pour

lesquels ils ont noté le risque de survenue de récidives global et par sites au cours des cinq premières années de leur suivi (DICKER 1999). Les chiffres relevés au cours de cette étude sont détaillés dans le chapitre 2.8.1. intitulé « histoire naturelle du mélanome » .

La taille de l'échantillon nécessaire pour notre étude a été calculée selon la méthode de simple proportion avec une précision de 5%.

3.2.1.2. Constitution de la cohorte

Tous les patients pour lesquels le diagnostic de mélanome de stade I avec un indice de Breslow supérieur à 0,75mm a été posé et qui ont été adressés dans notre service pour prise en charge thérapeutique, bilan d'extension initial et organisation du suivi entre le premier janvier 1993 et le trente et un décembre 1998, soit 125 patients consécutifs avec un nombre total de 127 mélanomes, ont été inclus dans notre étude et suivis pendant cinq ans.

Le recrutement a été exhaustif et nous n'avons retenu aucun critère d'exclusion dans le groupe concerné défini ci-dessus. Le diagnostic de mélanome a été posé pour ces patients soit directement dans le service, soit par un de nos confrères des autres services du Centre Hospitalier de Limoges ou exerçant en ville. Les comptes-rendus anatomopathologiques ont donc été fournis soit par le service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier de Limoges, soit par un laboratoire d'anatomopathologie de ville. Dans ce dernier cas, les comptes-rendus anatomopathologiques ont été récupérés dans le service pour confirmation de l'indice de Breslow. Il est à noter que dans notre région, la très grande majorité des patients atteints d'un mélanome sont adressés dans notre service pour la réalisation de la recoupe et du bilan initial. Ces patients sont ensuite suivis dans notre service selon les modalités détaillées ci-dessous si l'indice de Breslow est supérieur ou égal à 0,75mm, ou en consultation simple dans notre service ou en externe dans le cas contraire.

La date d'inclusion correspondait à la date du bilan d'extension initial du mélanome. Par définition ces patients à l'issue de ce bilan d'extension présentaient un mélanome primitif sans extension régionale ni à distance. Ils ont eu un traitement initial à visée curative, qui consistait en une exérèse chirurgicale avec une marge en fonction de l'indice de Breslow de leur mélanome (cf. chapitre 2.7.1.)

Tous les patients inclus ont eu le même suivi que celui que nous proposons habituellement dans notre service à tout patient atteint d'un mélanome de stade I avec un indice de Breslow

supérieur à 0,75mm pendant les cinq premières années suivant le diagnostic. Il n'y a donc pas eu de différence de suivi pour les patients inclus dans notre étude par rapport aux pratiques habituelles de notre service.

Le suivi réalisé a été le suivant :

-Tous les six mois, les patients étaient convoqués en hospitalisation de jour pour y être examinés cliniquement et avoir des examens complémentaires comprenant une radiographie de thorax de face et de profil (réalisée dans le service de radiologie du Centre Hospitalier de Limoges et systématiquement relue par le dermatologue hospitalier ayant examiné le patient lors de son hospitalisation de jour) et une échographie abdominale (réalisée dans le service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier de Limoges par un praticien hospitalier).

-Entre deux hospitalisations de jour, ils étaient examinés cliniquement par un dermatologue hospitalier ou libéral.

Le détail de la réalisation de l'interrogatoire et de l'examen clinique des patients à chacune de leur visite est fourni dans les chapitres 2.4.1. : « Interrogatoire » et 2.4.2. : « Examen clinique ».

-Selon les données anamnestiques, l'examen clinique et les résultats des examens complémentaires réalisés de façon systématique, d'autres investigations étaient parfois proposées aux patients (TDM thoracique, abdominale ou cérébrale, IRM abdominale ou cérébrale notamment) s'il existait un doute sur la survenue d'une éventuelle récurrence viscérale.

Ainsi, sept scanner thoraciques ont été réalisés chez sept patients devant une suspicion de récurrence pulmonaire ou ganglionnaire médiastinale à la radiographie de thorax, six scanner abdominaux ont été réalisés chez six patients devant une suspicion de récurrence hépatique à l'échographie abdominale, une IRM abdominale a été nécessaire pour un de ces patients pour lequel le scanner abdominal ne permettait pas de conclure quant à la nature de la lésion suspecte détectée par l'échographie abdominale, et enfin un scanner cérébral a été réalisé chez un patient présentant une symptomatologie clinique faisant suspecter la présence d'une métastase cérébrale.

-S'il existait une suspicion de métastase ganglionnaire à l'examen clinique, une exérèse chirurgicale de l'adénopathie était réalisée pour examen anatomopathologique.

-Les données relatives au suivi des patients ont été recueillies tous les six mois par le dermatologue hospitalier responsable de l'hospitalisation de jour aux dates de venue des patients inclus. La fiche présentée en Annexe II a été remplie en fonction de ces données par

les différents praticiens concernés. Chaque dossier a également été ressorti à la fin de l'étude pour vérification du recueil des données par une seule et même personne.

3.2.1.3. Durée du suivi

Comme nous l'avons vu plus haut, la durée du suivi programmée pour chaque patient inclus dans notre étude était de cinq ans soit 60 mois. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, un certain nombre de patients ne sont pas allés jusqu'au bout de leur surveillance (patients perdus de vue ou décédés).

La durée effective du suivi pour l'ensemble des patients de notre série a été de 54,87 mois en moyenne avec un écart type de 11,64 mois, un minimum de 6 mois et un maximum de 60 mois.

3.2.1.4. Exhaustivité du suivi

*Dans notre série, 9 patients ont été perdus de vue avant la fin des cinq années (60 mois) de suivi programmées. Les causes de l'arrêt de la surveillance programmée étaient dans 4 cas sur 9 un refus du patient à poursuivre cette surveillance, dans 3 cas sur 9 un déménagement avec la poursuite du suivi dans un autre centre que le notre, et dans 2 cas sur 9 une impossibilité du patient à se déplacer pour sa surveillance programmée en raison d'une altération de l'état général majeure liée à une autre pathologie que son mélanome.

Les perdus de vue concernent donc 7,2% des patients suivis dans notre étude et la proportion de mélanomes pour laquelle la surveillance n'a pas été complète est de 7,09% (nous rappelons que deux de nos patients ont été suivis pour deux mélanomes différents, aucun de ces deux patients n'ayant été perdu de vue).

La durée moyenne du suivi pour les perdus de vue était de 33,6 mois avec un écart type de 15,02 mois. La durée minimale de leur suivi était de 6 mois et la durée maximale de 54 mois.

Il n'y avait pas de prédominance féminine ni masculine parmi les patients perdus de vue.

*Dans notre série, 4 patients sont décédés en cours d'étude pour une autre cause que leur mélanome. Le délai minimum de la survenue du décès pour ces patients était de 36 mois et le délai maximum de 48 mois, avec une moyenne à 42 mois.

* Dans notre série, 11 patients sont décédés de leur mélanome. Les données concernant ces patients seront détaillées ultérieurement.

Les données concernant les patients perdus de vue ou décédés ont été prises en compte dans notre étude jusqu'à leur sortie de l'étude c'est-à-dire jusqu'à l'arrêt de la surveillance programmée pour les patients perdus de vue, ou jusqu'à la date du décès.

3.2.2. Le critère de jugement principal :

Nous avons noté pour chaque patient la survenue ou non au cours de leur suivi d'une métastase découverte à l'occasion d'une radiographie thoracique ou d'une échographie abdominale réalisées à titre systématique : il s'agit du critère de jugement principal étudié dans notre étude.

Il est à noter qu'il n'existe pas d'examen de référence pour affirmer ou infirmer la présence d'une métastase viscérale en cas d'anomalie détectée par l'un ou l'autre de ces examens, en dehors de l'anatomopathologie qui n'a pas été réalisée systématiquement. Pour les patients pour lesquels nous ne possédons pas de preuve anatomopathologique par rapport à la nature des anomalies constatées sur la radiographie de thorax et l'échographie abdominale, nous avons utilisé des examens d'imagerie supplémentaires afin d'affirmer ou d'infirmer la nature métastatique de la lésion détectée : il s'agissait pour les anomalies détectées à la radiographie de thorax d'un scanner thoracique injecté et pour les anomalies détectées à l'échographie abdominale d'un scanner abdominal injecté. Si le scanner abdominal ne permettait pas de conclure, une IRM abdominale était alors réalisée. La surveillance des patients pour lesquels une anomalie a été détectée lors des examens complémentaires systématiques et leur devenir a permis rétrospectivement de confirmer la nature de l'anomalie constatée.

*Nous avons donc calculé pour la radiographie de thorax et pour l'échographie abdominale :

-Le pourcentage de radiographies de thorax (RT) et d'échographies abdominales (EA) retrouvant une suspicion de métastase viscérale par rapport au nombre total d'examens réalisés.

-Le nombre de vrais positifs (la RT ou l'EA trouve une suspicion de métastase viscérale et cette métastase est confirmée par un examen anatomopathologique ou un autre examen d'imagerie, ainsi que par l'évolution du patient)

-Le nombre de faux positifs (la RT ou l'EA trouve une suspicion de métastase viscérale mais cette métastase n'est pas confirmée par un examen anatomopathologique ou un autre examen d'imagerie, ainsi que par l'évolution du patient)

-Le nombre de faux négatifs (la dernière RT ou l'EA ne trouvent pas de suspicion de métastase viscérale et le patient présente dans les six mois suivant, avant de refaire une imagerie de façon systématique, des signes fonctionnels amenant à la découverte d'une métastase viscérale)

-Le nombre de vrais négatifs (la dernière RT ou l'EA ne trouvent pas de suspicion de métastase viscérale et le patient ne présente dans les six mois suivant, avant de refaire une imagerie de façon systématique, aucun signe fonctionnel pouvant évoquer l'apparition d'une métastase viscérale)

-La sensibilité de chaque examen (il s'agit de la probabilité de retrouver une métastase viscérale existante grâce à cet examen, en pourcentage). L'intérêt, pour un examen de dépistage, est d'avoir une sensibilité élevée. En effet, le but recherché est qu'un patient présentant effectivement des métastases de son mélanome soit correctement identifié par les examens complémentaires, en l'occurrence ici la radiographie de thorax et l'échographie abdominale.

-La spécificité de chaque examen (il s'agit de la probabilité qu'il existe réellement une métastase viscérale si l'examen retrouve une suspicion de métastase viscérale, en pourcentage)

-La valeur prédictive positive de chaque examen (il s'agit de la probabilité, si l'examen retrouve une suspicion de métastase, qu'il y ait effectivement une métastase, en pourcentage)

-La valeur prédictive négative de chaque examen (il s'agit de la probabilité, si l'examen ne retrouve pas de suspicion de métastase, qu'il n'y ait effectivement pas de métastase, en pourcentage)

3.2.3. Les critères de jugement secondaires :

*Le deuxième critère de jugement le plus important a été en cas de métastase viscérale de mélanome, la possibilité ou non de proposer au patient un geste chirurgical complet, qui est le seul traitement permettant éventuellement une survie prolongée comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.7.1.1. « Traitement chirurgical ». Nous avons étudié le pourcentage de cas où un tel traitement a été proposé aux patients par rapport au nombre de patients ayant présenté une récurrence viscérale découverte au cours de la réalisation d'une RT ou d'une EA de manière systématique au cours de leur suivi.

*Nous avons étudié la survie globale des patients après le diagnostic d'une métastase de leur mélanome selon le site de cette métastase et selon qu'elle ait été découverte ou non par un examen complémentaire réalisé à titre systématique.

*Les critères suivants ont également été étudiés :

- Site de la première récurrence (locale ou en transit, ganglionnaire, viscérale).
- Délai de survenue de la première récurrence par rapport à la date d'inclusion dans l'étude.
- Indice de Breslow des patients ayant présenté une métastase. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2. « Généralités », il s'agit du facteur pronostique principal des mélanomes de stade I.
- Découverte de la récurrence lors d'une venue programmée du patient en consultation ou en hôpital de jour ou en dehors de cette surveillance programmée.
- Personne à l'origine de la découverte de la métastase (médecin impliqué dans le programme de surveillance programmée, autre médecin ayant rencontré le patient pour un autre motif et découvrant la récurrence de manière fortuite, patient lui-même)
- Nous avons également calculé le coût total de notre surveillance programmée.

3.3. Description des patients

Comme nous allons le voir ci-dessous, notre cohorte était représentative de la population générale des mélanomes de stade I.

3.3.1. Facteurs démographiques

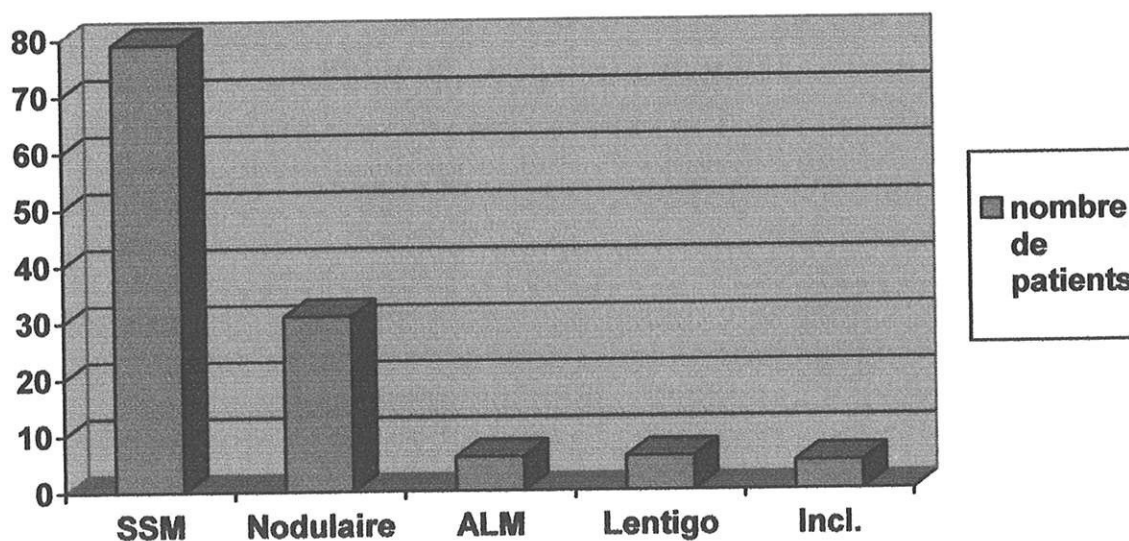
Les patients étudiés avaient entre 23 et 86 ans au moment de leur inclusion c'est-à-dire au moment du diagnostic de leur mélanome, avec une moyenne d'âge de 57,94 ans et un écart type de 16,42 ans. La médiane des âges était de 61 ans. Il y avait 68 femmes (54%) et 57 hommes (46%). Les distributions des âges et sexes de ces patients sont représentatives de la population des patients atteints d'un mélanome en France.

Il est à noter que deux des patientes incluses dans l'étude ont été suivies pour deux mélanomes différents. Pour ces deux patientes, les deux mélanomes primitifs de stade I ont été découverts lors du même examen clinique, à savoir avant leur inclusion dans l'étude. Au terme des cinq années de suivi prévues dans notre étude, aucune métastase n'a été mise en évidence ni pour l'une ni pour l'autre de ces patientes.

3.3.2. Les types de mélanomes

La répartition des 127 mélanomes selon leur type histologique est représentée dans l'histogramme ci-dessous. Cette répartition se faisait entre les quatre principaux types histologiques à savoir le mélanome superficiel extensif (SSM), le mélanome nodulaire, le mélanome acral lentigineux (ALM) et le lentigo malin de Dubreuilh. Cinq mélanomes étaient inclassables (Incl.). La grande majorité des mélanomes était de type superficiel extensif puisqu'ils représentaient 62,2% de toutes les tumeurs.

Répartition des types histologiques

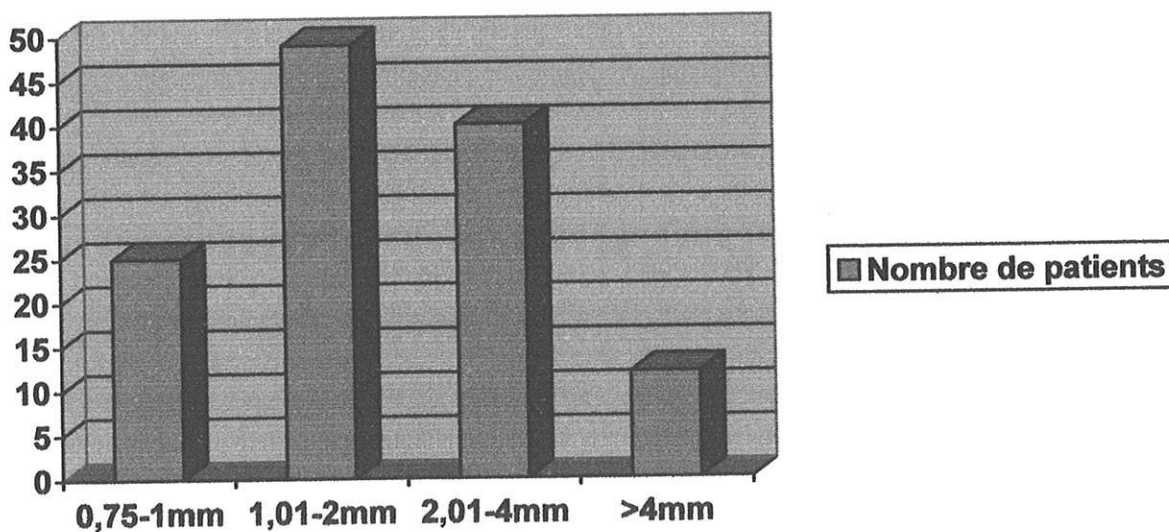


3.3.3. L'indice de Breslow

Nous n'avons inclus que des patients dont l'indice de Breslow était supérieur ou égal à 0,75mm. Il est à noter que l'indice de Breslow n'a pas pu être déterminé pour un de nos patients (mélanome inclassable avec signes de régression très marqués).

Les patients avaient des mélanomes avec un indice de Breslow pouvant aller de 0,75mm pour le minimum à 11,2mm pour le maximum, avec une moyenne à 2,34mm (écart type de 1,88) et une médiane à 1,84mm. L'histogramme ci-dessous reprend la répartition des indices selon Breslow des 127 mélanomes recensés dans notre étude.

Répartition des indices de Breslow



3.3.4. Le niveau de Clark

Aucun de nos patients n'avait un mélanome de niveau I de Clark.

Il est à noter que le niveau de Clark n'a pas pu être déterminé pour six de nos patients (Non renseignés = NR)

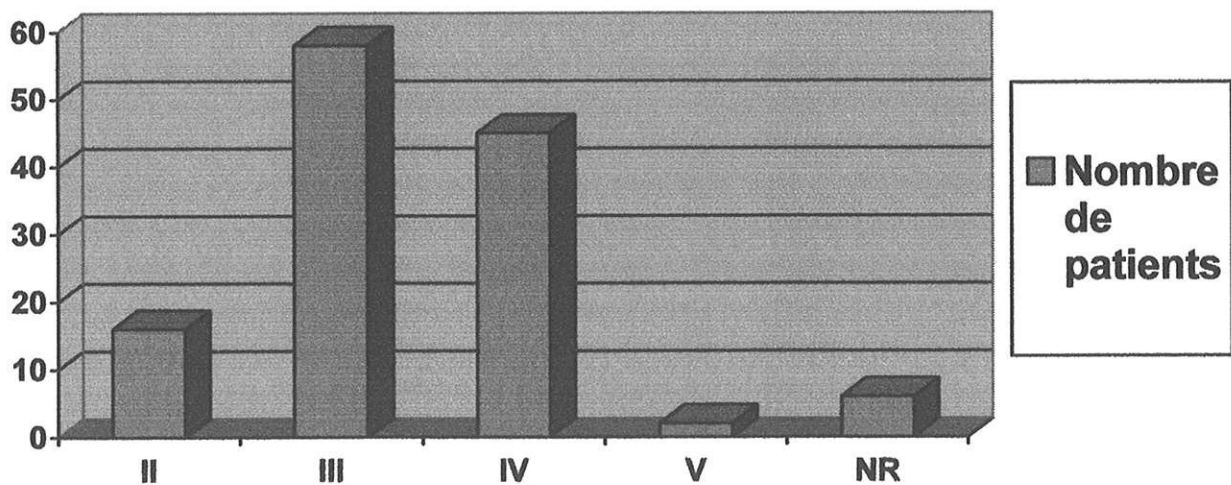
Pour l'un des patients, il s'agissait d'un mélanome de type inclassable avec des signes de régression très marqués, l'indice de Breslow et le niveau de Clark n'ont pas été notés car ils auraient été très largement sous-estimés.

Pour les cinq autres patients, il s'agit de mélanomes dont le diagnostic initial avait été fait dans un autre centre que le notre et les patients nous avaient ensuite été adressés pour réaliser la reprise chirurgicale et organiser le suivi. Nous avons récupéré les compte-rendu détaillés anatomopathologiques dans lesquels le niveau de Clark n'était pas précisé.

Le diagramme ci-dessous représente la répartition des 121 autres mélanomes selon le niveau de Clark.

On note dans notre étude une prédominance des niveaux de Clark III et IV représentant 47,93% et 37,19% des mélanomes respectivement.

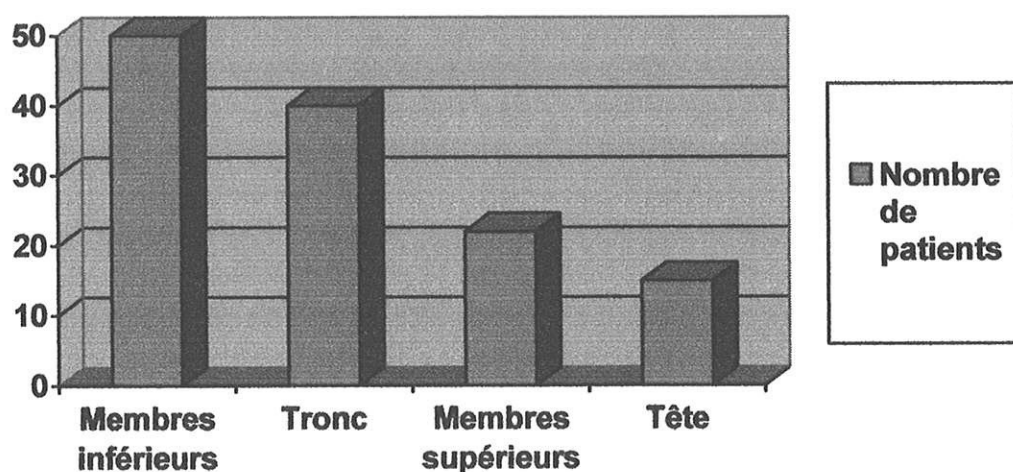
Répartition des indices de Clark



3.3.5. La Topographie

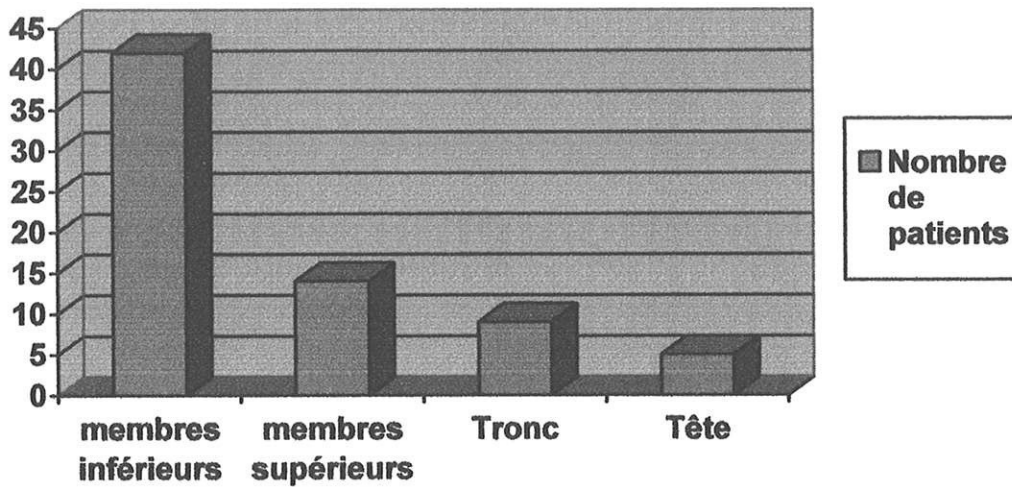
L'histogramme ci-dessous représente la répartition des mélanomes en fonction de leur localisation.

Répartition topographique des mélanomes

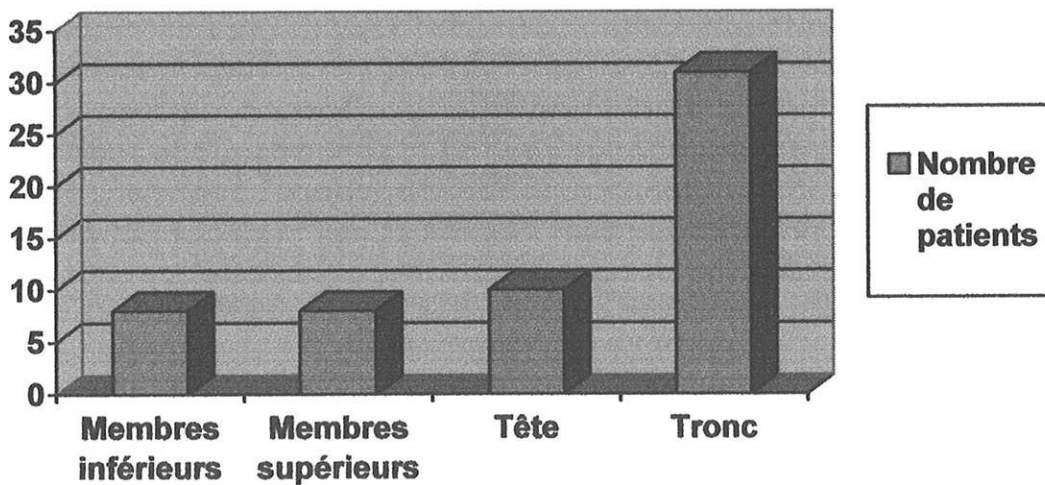


Nous avons éclaté la distribution en fréquence des localisations en fonction du sexe des patients et nous retrouvons une forte prédominance de la localisation aux membres inférieurs pour le sexe féminin (60% des mélanomes) et une forte prédominance au tronc pour le sexe masculin (54,39%), comme cela a déjà été rapporté largement dans la littérature.

Répartition topographique des mélanomes chez les femmes



Répartition topographique des mélanomes chez les hommes



3.4. Résultats de l'étude

En tout, 1094 radiographies de thorax et 1094 échographies abdominales ont été réalisées chez les 125 patients inclus dans notre étude.

Nous avons noté la survenue d'une récurrence chez 41 des 125 patients suivis, soit chez 32,8% d'entre eux. La récurrence était de siège cutané (locale ou en transit) chez 8 patients (19% des récurrences), ganglionnaire (26 métastases ganglionnaires régionales et 1 métastase ganglionnaire médiastinale) chez 27 patients (66% des récurrences) et viscérale (5 métastases pulmonaires et 1 métastase cérébrale) dans 6 cas (15% des récurrences).

Sur le nombre de récurrences constatées, 6 pouvaient être diagnostiquées par la radiographie de thorax : il s'agissait des 5 récurrences pulmonaires et de la récurrence ganglionnaire médiastinale.

La récurrence cérébrale et les récurrences ganglionnaires régionales ne pouvaient pas être diagnostiquées par l'un ou l'autre des examens complémentaires étudiés.

3.4.1. Critère de jugement principal

Il s'agit de déterminer quelle est l'efficacité des radiographies de thorax et des échographies abdominales dans le dépistage des récurrences viscérales d'un mélanome de stade I.

Nous rappelons que l'intérêt pour un examen de dépistage est d'avoir une sensibilité élevée. En effet le but recherché est qu'un patient présentant effectivement une métastase de son mélanome soit correctement identifié par ces examens complémentaires comme sujet métastatique afin de pouvoir adapter la prise en charge thérapeutique.

3.4.1.1. Les vrais et faux négatifs

Sur les 1087 radiographies de thorax négatives et sur les 1088 échographies abdominales négatives (c'est-à-dire ne retrouvant aucun argument en faveur d'une lésion secondaire), nous n'avons retrouvé aucun faux négatif. En pratique, cela signifie que toutes les métastases pulmonaires ou ganglionnaires médiastinales survenues chez nos patients ont été découvertes sur une radiographie de thorax réalisée de manière systématique alors qu'elles étaient encore asymptomatiques. En ce qui concerne l'échographie hépatique, nous ne retrouvons aucun faux négatif mais aucun patient de notre série n'a présenté de métastase intra- abdominale pouvant être détectée de cette façon au cours des cinq années de surveillance programmée. L'évaluation de la sensibilité et de la valeur prédictive positive de l'échographie hépatique n'ont donc pas été possibles.

3.4.1.2. Les vrais et faux positifs

*De la radiographie de thorax :

Dans notre série, 0,64% soient 7 des 1094 radiographies de thorax réalisées ont retrouvé une image suspecte de récurrence de mélanome. Parmi ces examens, une seule radiographie de thorax s'est avérée être un faux positif.

Il s'agissait d'un patient chez lequel la radiographie de thorax réalisée de manière systématique à 30 mois de suivi retrouvait une image suspecte en regard d'une vertèbre sus-diaphragmatique sur le cliché thoracique de profil (cf. Figure 1, p69).

Ce patient posant le problème au moment de ce résultat d'une hypothyroïdie mal équilibrée de découverte récente, nous lui avons proposé dans un premier temps un contrôle à un mois de son cliché pulmonaire plutôt que de réaliser d'emblée un scanner thoracique nécessitant une injection de produit de contraste iodé. Ce contrôle ainsi que tous les clichés pulmonaires suivant jusqu'à la fin des cinq ans de suivi n'ont pas retrouvé cette lésion suspecte (cf. Figure 2, p69). Il s'agissait en fait d'une image construite.

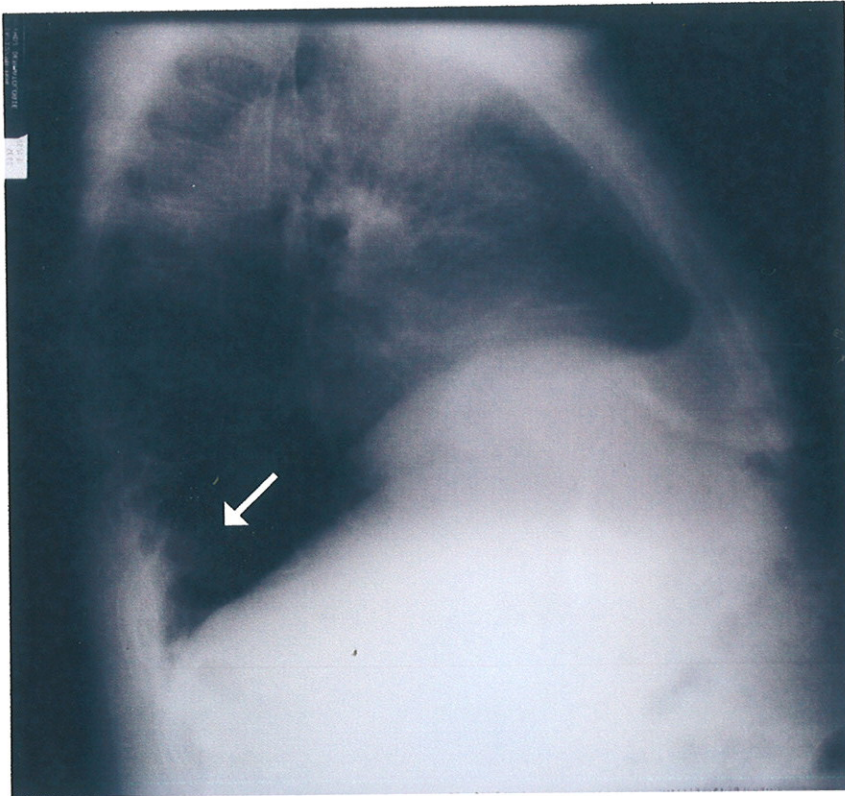


Figure 1 : Image suspecte sur la radiographie de thorax (profil)

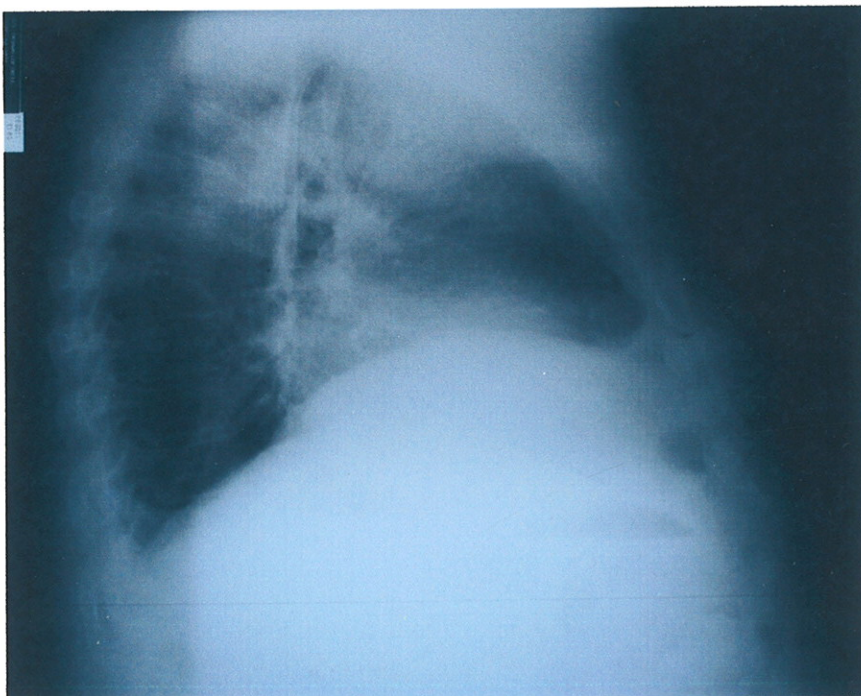
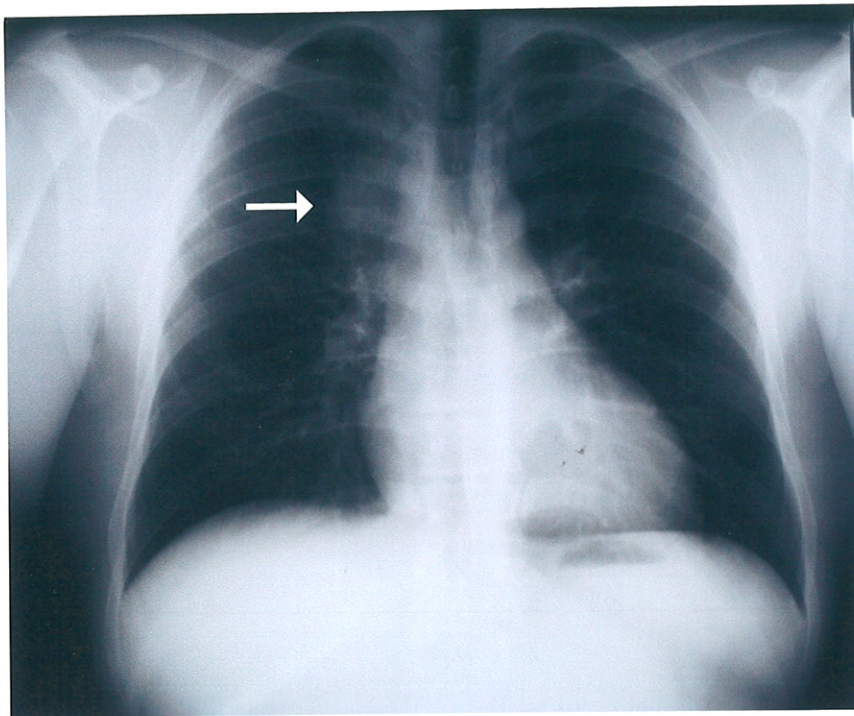


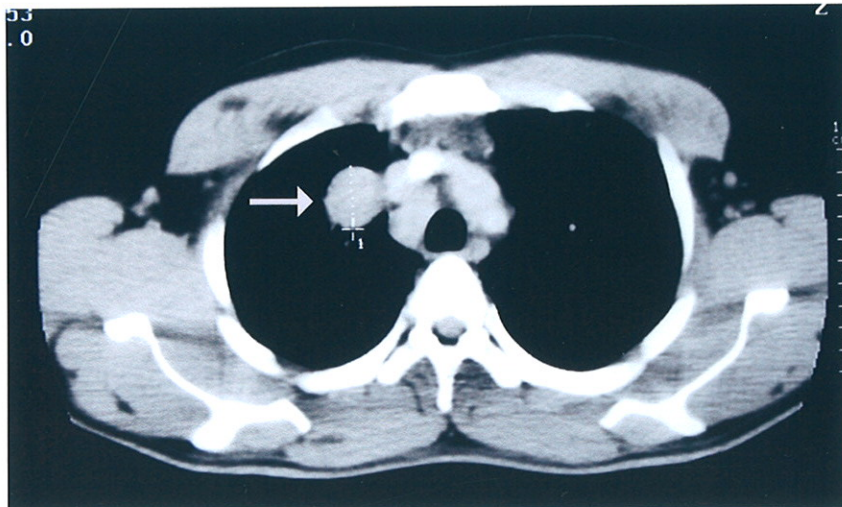
Figure 2 : L'image n'est pas retrouvée sur le contrôle à un mois (faux positif)

Dans le cas des 6 autres radiographies de thorax positives, la nature métastatique des lésions suspectes a été confirmée par la réalisation d'un scanner thoracique plus ou moins d'un prélèvement pour examen anatomopathologique.

Pour un patient, la radiographie de thorax retrouvait de multiples nodules des deux champs pulmonaires et le scanner thoracique a confirmé la présence de nodules pulmonaires multiples d'allure secondaire. Pour 2 patients la radiographie de thorax retrouvait une opacité pulmonaire unique suspecte et le scanner thoracique a retrouvé de multiples nodules pulmonaires d'allure secondaire. Pour 2 patients, la radiographie de thorax retrouvait une opacité pulmonaire unique suspecte et le scanner thoracique confirmait l'existence d'un nodule unique parenchymateux pulmonaire d'allure secondaire (cf. Figures 3 et 4, p71). Pour ces deux derniers patients, une tumorectomie a été réalisée à visée diagnostique et thérapeutique. L'examen anatomopathologique du nodule pulmonaire a confirmé dans les deux cas l'existence d'une métastase de mélanome. Enfin, pour le dernier patient, la radiographie de thorax retrouvait un élargissement suspect du médiastin et le scanner thoracique confirmait la présence de multiples adénopathies d'allure métastatique pré vasculaires antérosupérieures droites et de la loge de Barety se prolongeant en pré- carenaire et au niveau de la fenêtre aortico- pulmonaire. Une médiastinoscopie a été réalisée à visée diagnostique et l'examen anatomopathologique d'une adénopathie prélevée a conclu à l'existence d'une métastase ganglionnaire du mélanome. Le nombre élevé des adénopathies métastatiques et leur localisation au contact des gros vaisseaux médiastinaux ne permettaient pas la réalisation d'un curage ganglionnaire complet chez ce patient.



**Figure 3 : opacité
hilaire droite**



**Figure 4 : opacité hilaire
droite d'allure
secondaire**

*De l'échographie abdominale :

Dans notre série, 0,55% soient 6 des 1094 échographies abdominales réalisées ont retrouvé une image suspecte de récurrence de mélanome. Pour les six patients concernés, un scanner abdominal a été prescrit pour préciser la nature de ces lésions. Dans cinq cas, le scanner a permis de conclure à des lésions bénignes (angiome hépatique dans 1 cas, kystes biliaires multiples dans 2 cas et stéatose hépatique nodulaire dans 2 cas). Pour le sixième patient qui présentait à l'échographie hépatique de multiples lésions suspectes hypoéchogènes et une lésion suspecte hyperéchogène du segment (cf. Figure 5, p73), le scanner a posé le diagnostic de kystes biliaires multiples en ce qui concernait les lésions hypoéchogènes à l'échographie mais n'a pas permis de conclure en ce qui concernait l'image hyperéchogène à l'échographie (cf. Figure 6, p73). Une imagerie par résonance magnétique a été réalisée, permettant de poser le diagnostic d'un angiome hépatique (cf. Figure 7, p73) et confirmant celui de kystes biliaires multiples.

Les six échographies hépatiques se sont donc révélées être des faux positifs. Aucun de ces patients n'a présenté d'argument en faveur d'une récurrence au cours de la surveillance ultérieure.

En ce qui concerne les délais de découverte d'un faux positif à l'échographie, 2 d'entre eux ont été découverts lors du bilan initial des patients et les autres faux positifs ont été découverts entre 6 et 24 mois après l'inclusion.

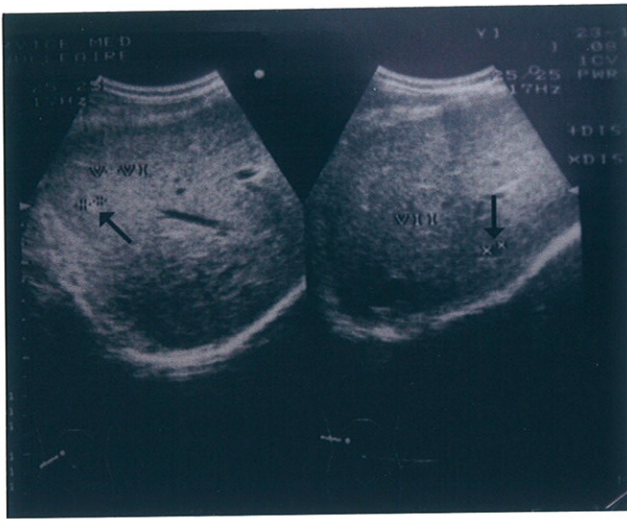


Figure 5 : Lésions suspectes sur l'échographie abdominale

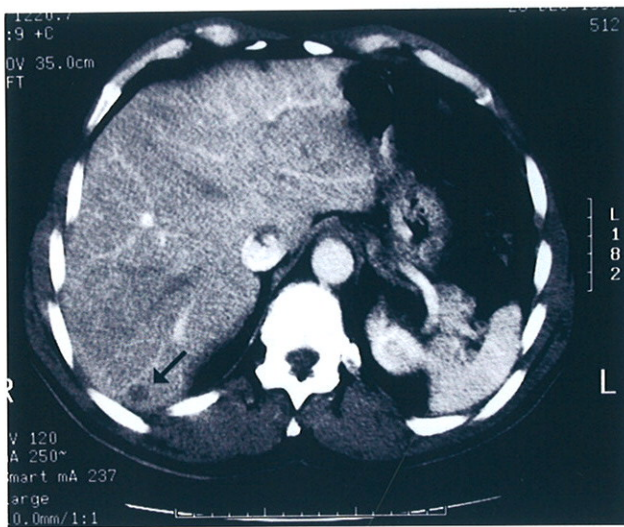


Figure 6 : Le scanner ne peut préciser la nature de la lésion hyperéchogène à l'échographie



Figure 7 : L'IRM précise la nature de cette lésion : il s'agit d'un angiome hépatique

3.4.1.3. La sensibilité et la valeur prédictive positive

-La sensibilité d'un examen complémentaire est la probabilité que cet examen retrouve une lésion suspecte quand on est porteur d'une métastase de mélanome soit le nombre d'exams suspects chez des patients effectivement porteurs de métastase rapporté au nombre total de patients ayant une métastase de mélanome pouvant être diagnostiquée cet examen.

-La valeur prédictive positive d'un examen complémentaire est la probabilité d'être porteur d'une métastase quand cet examen est suspect soit le rapport entre le nombre d'exams suspects chez des patients effectivement porteurs de métastase et le nombre total d'exams suspects.

*Résultats de la radiographie de thorax :

Les données de notre étude sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Présence d'une métastase	Absence de métastase	
Radiographie de thorax suspecte	6	1	7
Radiographie de thorax normale	0	1087	1087
	6	1088	1094

Tableau 11 : Résultats des radiographies de thorax

-La sensibilité de la radiographie de thorax est de $6 / (6 + 0) = 100\%$.

-La valeur prédictive positive de la radiographie de thorax est de $6 / (6 + 1) = 85,7\%$.

Pour la radiographie de thorax, nous retrouvons dans notre étude une sensibilité de 100% et une valeur prédictive positive de 85,7%

*Résultats de l'échographie abdominale :

Les données de notre étude sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Présence d'une métastase	Absence de métastase	
Echographie abdominale suspecte	0	6	6
Echographie abdominale normale	0	1088	1088
	0	1094	1094

Tableau 12 : Résultats des échographies abdominales

Dans notre série, aucun patient n'a développé de métastase de son mélanome qui aurait éventuellement pu être diagnostiquée par l'échographie abdominale. Il n'est donc pas possible de calculer la sensibilité ni la valeur prédictive positive de cet examen.

3.4.1.4. La spécificité et la valeur prédictive négative

-La spécificité d'un examen complémentaire est la probabilité que cet examen ne retrouve pas de lésion suspecte s'il n'existe pas de métastase de mélanome soit le nombre d'examens normaux chez des patients effectivement indemnes de métastase rapporté au nombre total de patients n'ayant pas de métastase.

- La valeur prédictive négative d'un examen complémentaire est la probabilité de ne pas être porteur d'une métastase quand cet examen est normal soit le rapport entre le nombre d'examens normaux chez des patients effectivement indemnes de métastase et le nombre total d'examens normaux.

*Résultats de la radiographie de thorax :

-La spécificité de la radiographie de thorax est de $1087 / (1087 + 1) = 99,9\%$.

-La valeur prédictive négative de la radiographie de thorax est de $1087 / (0 + 1087) = 100\%$.

Pour la radiographie de thorax, nous retrouvons dans notre étude une spécificité de 99,9% et une valeur prédictive négative de 100%

*Résultats de l'échographie abdominale :

-La spécificité de l'échographie abdominale est de $1088 / (1088 + 6) = 99,4\%$.

-La valeur prédictive négative de l'échographie abdominale est de $1088 / (0 + 1088) = 100\%$.

Pour l'échographie abdominale, nous retrouvons dans notre étude une spécificité de 99,4% et une valeur prédictive négative de 100%

3.4.2. Critères de jugement secondaires

*Délai de survenue de la première récurrence :

-Le délai de survenue de la première récurrence était en moyenne 17,33 mois après l'inclusion avec un écart-type de 11,92 et une médiane de 12 mois. La survenue la plus précoce est apparue 3 mois après l'inclusion et la plus tardive 60 mois après l'inclusion c'est-à-dire lors du dernier bilan de contrôle programmé en hospitalisation de jour.

-Ce délai était en moyenne de 29 mois avec un écart-type de 17,6 pour les métastases viscérales (minimum 12 mois, maximum 60 mois, médiane 24 mois), de 14,7 mois avec un écart-type de 8,79 pour les métastases ganglionnaires (minimum 3 mois, maximum 30 mois, médiane de 12 mois) et de 18,25 mois avec un écart-type de 13,275 pour les récurrences cutanées (minimum 12 mois, maximum 48 mois, médiane 16 mois).

*Indice de Breslow des patients ayant présenté une métastase :

-Nous rappelons que pour nos 125 patients, l'indice de Breslow moyen des 127 mélanomes était à 2,34mm avec un écart-type de 1,88mm et une médiane à 1,84mm. Les indices de Breslow allaient de 0,75 à 11,2mm.

-Pour les 41 patients ayant présenté une récurrence de leur mélanome, l'indice de Breslow était proche de celui de notre population de départ avec une moyenne à 2,55mm, un écart-type de 2,14mm, une médiane à 1,96mm, un minimum de 0,75 et un maximum de 11,2mm.

-Parmi eux, les 8 patients ayant présenté une récurrence cutanée de leur mélanome avaient un indice de Breslow plutôt plus faible que celui de notre population de départ avec une moyenne de 1,86mm, un écart-type de 1,13mm, une médiane à 1,44mm, un minimum de 0,8mm et un maximum de 3,8mm.

-Les 27 patients ayant présenté une récurrence ganglionnaire de leur mélanome avaient un indice de Breslow plutôt plus faible que notre population de départ avec une moyenne de 1,99mm, un écart-type de 0,87mm, une médiane à 1,96mm, un minimum de 0,75mm et un maximum de 3,4mm.

-Les 6 patients ayant présenté une récurrence viscérale de leur mélanome avaient en revanche un indice de Breslow plus élevé que notre population de départ avec une moyenne de 6,28mm, un écart-type de 3,74mm, une médiane à 6,54mm, un minimum de 0,94mm et un maximum de 11,2mm.

-Parmi les patients ayant présenté des métastases de leur mélanome, les 6 patients pour lesquels la métastase pouvait être diagnostiquée par un examen complémentaire réalisé à titre systématique (5 métastases pulmonaires et une métastase ganglionnaire médiastinale) avaient également un indice de Breslow élevé avec une moyenne de 5,97mm, un écart-type de 4,09mm, une médiane à 6,54mm, un minimum de 0,94mm et un maximum de 11,2mm.

*Découverte de la première récurrence lors de la surveillance programmée ou non, personne à l'origine de la découverte :

-La première récurrence a été découverte lors d'un examen clinique ou complémentaire programmé chez 34 patients c'est-à-dire dans 82,9% des cas. Elle a été découverte par le patient lui-même dans 5 cas (12,2%) et par le médecin traitant à l'occasion d'une visite pour une autre raison que le suivi du mélanome dans 2 cas (4,9%).

-Les patients ont retrouvé 1 récurrence cutanée sur les 8 notées au cours de notre étude (12,5% des récurrences cutanées) et 4 récurrences ganglionnaires sur les 27 notées au cours de notre étude (14,8% des récurrences ganglionnaires).

-Le médecin traitant a retrouvé 2 des récurrences ganglionnaires retrouvées au cours de notre étude (7,4% des récurrences ganglionnaires).

-Toutes les métastases viscérales, une majorité des récurrences ganglionnaires (77,8%) et une majorité des récurrences cutanées (87,5%) ont été retrouvées lors d'une venue programmée du patient en consultation ou en hôpital de jour de dermatologie, que ce soit à l'occasion de l'examen clinique (mode de découverte d'une récurrence lors d'une surveillance programmée dans 82,3% des cas) ou d'un examen complémentaire (mode de découverte d'une récurrence lors d'une surveillance programmée dans 17,7%).

*Possibilité de geste chirurgical complet après découverte d'une métastase :

Un geste chirurgical complet à visée curative a été réalisé pour les deux patients chez lesquels la radiographie de thorax a permis de découvrir une métastase unique de mélanome sur les 6 récurrences diagnostiquées grâce à un examen complémentaire réalisé à titre systématique.

*Survie des patients après le diagnostic d'une métastase :

Nous avons noté 41 récurrences parmi les 125 patients lors du suivi. Parmi les patients ayant présenté une récurrence, 11 sont décédés pendant notre étude (26,83%). Parmi les patients décédés de leur mélanome, leur survie globale après récurrence était en moyenne de 14,1 mois avec un écart-type de 6,2 mois, une médiane à 13 mois, un minimum de 5 mois et un maximum de 25 mois.

La survie après récurrence était très différente en fonction du site de survenue de celle-ci. En effet, aucun des 8 patients ayant présenté une récurrence cutanée de son mélanome n'est décédé pendant la durée de notre étude. Parmi les 27 patients ayant présenté une récurrence ganglionnaire lors de notre étude, 8 patients (dont le seul patient ayant présenté une récurrence médiastinale découverte sur la radiographie de thorax) sont décédés de leur mélanome avant la fin du suivi programmé (29,63%). Enfin, la moitié des patients ayant présenté une récurrence viscérale lors de notre étude soit trois d'entre eux sont décédés de leur mélanome avant la fin du suivi programmé. Il est important de noter que l'un de ces patients a présenté sa récurrence

viscérale lors du dernier bilan d'extension programmé et que nous n'avons donc aucun recul en ce qui concerne ce patient.

Pour les patients décédés de leur mélanome après une première récurrence ganglionnaire, leur survie globale après récurrence était en moyenne de 15,5 mois avec un écart-type de 6,3 mois, une médiane à 13,5 mois, un minimum de 7 mois et un maximum de 25 mois. Pour les patients décédés de leur mélanome après une première récurrence viscérale, leur survie globale après récurrence était en moyenne de 10,33 mois avec un écart-type de 4,7 mois, une médiane à 12 mois, un minimum de 5 mois et un maximum de 14 mois.

Parmi les 6 patients dont la métastase a été découverte sur un examen complémentaires systématique (1 métastase ganglionnaire médiastinale et 5 métastases pulmonaires), 4 sont décédés pendant la durée de notre étude dans un délai moyen de 11,25 mois avec un écart-type de 4,27 mois, une médiane de 13 mois, un délai de survie minimal de 5 mois et maximal de 14 mois.

En ce qui concernait les deux patients ayant eu un traitement à visée curative d'une métastase pulmonaire unique après découverte sur une radiographie de thorax systématique, l'un d'entre eux est décédé 6 mois après la découverte de sa métastase pulmonaire unique. Le premier bilan d'extension réalisé trois mois après la chirurgie complète à visée curative montrait la présence de multiples métastases cérébrales pour lesquelles le patient a été traité par chimiothérapie. Ce traitement s'est révélé inefficace et le patient est décédé trois mois après la découverte des localisations secondaires cérébrales.

Pour le deuxième patient ayant eu une chirurgie complète d'une métastase pulmonaire unique asymptomatique, nous avons noté une survie prolongée et l'absence de nouvelle récurrence avec un recul de 24 mois à la fin de notre étude.

*Coût de la surveillance :

*Dans un souci de simplification, nous utiliserons dans ce chapitre à titre indicatif les coûts moyens des différents actes réalisés pour nos patients à la fin de notre étude, à savoir :

- Pour une consultation avec un dermatologue : 23 euros
- Pour une hospitalisation de jour : 570 euros
- Pour une radiographie de thorax : 34,02 euros
- Pour une échographie abdominale : 56,7 euros
- Pour un scanner thoracique : 124,63 euros
- Pour un scanner abdominal : 124,63 euros

-Pour un scanner cérébral : 124,63 euros

-Pour une imagerie par résonance magnétique abdominale : 402 euros

Nous avons comptabilisé le nombre d'actes effectués chez nos 125 patients au cours de l'étude, et nous parvenons à un coût total de 750 136,5 euros pour leur surveillance pendant cinq ans.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.8.2. intitulé : « Surveillance après exérèse chirurgicale », la nécessité de réaliser de façon régulière un examen clinique dans la surveillance des patients atteints d'un mélanome de stade I a déjà été prouvée.

En revanche, la nécessité de réaliser des examens complémentaires en particulier des radiographies de thorax et des échographies abdominales reste un sujet de controverse.

Nous avons donc calculé le surcoût engendré dans notre étude par la réalisation de ces examens complémentaires qui comprend :

-Le coût des examens eux-mêmes : 99 247,68 euros (1094 radiographies de thorax et 1094 échographies abdominales)

-Le coût des explorations complémentaires motivées par la découverte d'une image lors d'un examen complémentaire systématique : 2022,19 euros (13 tomodensitométries et 1 IRM abdominale)

-Le surcoût représenté par une hospitalisation de jour par rapport à une consultation classique avec un dermatologue, laquelle serait suffisante s'il n'y avait pas lieu de réaliser des examens complémentaires : 598 418 euros (1094 venues en hospitalisation de jour)

Au total, le surcoût représenté par la réalisation systématique d'examens complémentaires dans le suivi de nos 125 patients sur cinq ans était de 699 688,07 euros, soit 93,7% du budget total mis en jeu lors de leur surveillance.

DISCUSSION

4. DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons évalué la valeur de deux examens complémentaires fréquemment utilisés dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I : la radiographie de thorax et l'échographie abdominale. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2. intitulé « généralités », l'intérêt de ces examens reste actuellement un sujet de controverse.

Dans notre étude, nous avons suivi 125 patients porteurs de 127 mélanomes de stade I sur une durée totale de cinq ans. Parmi ces patients, 41 (32,8%) ont présenté une récurrence pendant la durée du suivi. Ce chiffre est supérieur à celui retrouvé dans plusieurs séries rétrospectives présentées dans le chapitre « généralités » annonçant un taux de récurrence dans les cinq premières années suivant le diagnostic d'un mélanome de stade I se situant plutôt aux alentours de 20%. Ceci s'explique par le fait que nous n'avons volontairement inclus que des mélanomes d'indice de Breslow supérieur ou égal à 0,75mm, le risque de récurrence des tumeurs de plus faible épaisseur étant minime. L'indice de Breslow moyen de notre population de patients était élevé avec une moyenne à 2,34mm. Parmi les récurrences, 19% étaient de siège cutané, 66% de siège ganglionnaire et 15% de siège viscéral. Le pourcentage de métastases ganglionnaires est donc un peu plus élevé que celui que nous avons prévu en nous basant sur les études antérieures, se situant plutôt aux alentours de 50 à 55%. Le pourcentage de métastases viscérales est quant à lui un peu moins élevé que celui que nous avons prévu en nous basant sur les études antérieures, se situant plutôt entre 22 et 28%. Le délai de survenue de la première récurrence chez les patients inclus dans notre étude est tout à fait compatible avec celui attendu (cf. chap. 2.8.1. « Histoire naturelle du mélanome ») quel que soit le site de la métastase.

Toutes les métastases viscérales, 77,8% des récurrences ganglionnaires et 87,5% des récurrences cutanées ont été retrouvées lors d'une venue programmée du patient en consultation ou en hôpital de jour de dermatologie (soient 83% du nombre total de métastases). L'examen clinique a retrouvé 82,3% des métastases découvertes lors d'une surveillance programmée. Ce chiffre concorde avec la seule autre étude prospective réalisée à notre connaissance pour étudier les modalités de surveillance des mélanomes, dans laquelle 71% des récurrences ont également été découvertes lors d'une consultation programmée du patient. Dans cette étude, le rythme de surveillance proposé aux patients était le même que celui que nous avons choisi

à savoir une venue trimestrielle avec au minimum la réalisation d'un examen clinique (GARBE 2003). Ce rythme de surveillance a permis de retrouver également 65,6% des récurrences dans une étude rétrospective portant sur 1475 patients (SHUMATE 1995). D'autres publications similaires, basées sur une analyse rétrospective de dossiers, ont retrouvé environ 55% de récurrences diagnostiquées lors d'une visite de contrôle programmée (POO-HWU 1999), (WEISS 1995). Dans la première de ces études, la surveillance proposée était plus espacée que la notre (tous les 4 à 6 mois seulement en fonction de l'indice de Breslow). Dans la deuxième étude, la surveillance était rapprochée (tous les 2 à 6 mois) mais les patients avaient tous un mélanome de forte épaisseur (Breslow supérieur ou égal à 1,70mm) et donc un haut risque de récurrence. Seule une étude écossaise rétrospective a mis en évidence un chiffre très inférieur de 26% de récurrences découvertes à l'occasion de la surveillance programmée mais la fréquence de venue des patients aux visites de contrôle n'était pas précisée dans ce travail (DICKER 1999).

Lorsque le rythme de venue des patients est adapté, il est donc possible de découvrir une majorité des métastases lors de la surveillance programmée. Lorsque la récurrence est retrouvée entre deux visites programmées, elle est le plus souvent découverte par le patient lui-même (12,2% des cas dans notre étude, 17% dans l'étude de Garbe et collaborateurs) ou encore par un autre médecin consulté pour un autre motif (4,9% des cas dans notre étude, 12% dans l'étude de Garbe et collaborateurs) (GARBE 2003). Ces récurrences retrouvées en dehors de la surveillance programmée sont majoritairement ganglionnaires (4 récurrences ganglionnaires parmi les 5 récurrences découvertes par le patient ou le médecin traitant dans notre étude). Dans notre étude ainsi que dans les autres études citées ci-dessus, le patient est toujours la première personne à l'origine de la découverte d'une récurrence entre deux venues programmées.

Nous confirmons donc au travers de notre étude l'intérêt d'une surveillance programmée régulière, permettant de retrouver une majorité des récurrences. Un rythme de surveillance trimestriel semble au vu des résultats de notre étude suffisant pour que la majorité des métastases soient mises en évidence de cette façon. Cette donnée est confirmée par l'analyse de la littérature. La deuxième personne à l'origine de la découverte d'une récurrence de mélanome étant le patient lui-même, il est essentiel de lui enseigner l'auto-surveillance.

Nous avons vu plus haut que la majorité des métastases retrouvées au cours de la surveillance programmée le sont par l'examen clinique. Nous allons maintenant analyser plus précisément la valeur des examens complémentaires dans la découverte des métastases des mélanomes de stade I, ce qui constitue le but principal de notre travail.

Dans notre étude, la radiographie de thorax a permis de découvrir 14,6% des récurrences au total et 83,3% des récurrences viscérales. Nous avons retrouvé grâce à la réalisation systématique d'une radiographie de thorax les 5 récurrences pulmonaires et l'unique récurrence ganglionnaire médiastinale c'est-à-dire l'intégralité des récurrences qui pouvaient être diagnostiquées par ce moyen. Nous n'avons retrouvé aucun faux négatif de la radiographie de thorax. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative étaient donc toutes deux de 100%.

Ce résultat est très différent de celui rapporté dans l'étude de Garbe et collaborateurs qui ont trouvé une sensibilité de la radiographie de thorax dans le dépistage des métastases de mélanome de 35,3% avec une valeur prédictive négative de 99,1%. Dans leur étude, cet examen n'a permis de mettre en évidence que 5,5% des métastases de mélanome. Sur les 34 récurrences de mélanome dont le diagnostic était possible par radiographie de thorax, seules 12 ont été découvertes par ce moyen (vrais positifs) et l'examen a été mis 22 fois en défaut (faux négatifs). Afin de comprendre ces différences de résultats, nous allons décrire ci-dessous leur étude.

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective monocentrique. Tout patient suivi dans le service de dermatologie de Tuebingen en Allemagne entre août 1996 et août 1998 pour un mélanome quel que soit son stade à l'exclusion des mélanomes déjà compliqués de métastases viscérales a été inclus, quelle que soit la date de diagnostic du mélanome. En pratique, cela incluait tous les mélanomes nouvellement diagnostiqués pendant cette période, mais aussi tous les mélanomes diagnostiqués à partir de l'année 1983 et encore suivis dans le service concerné en août 1996. Parmi ces patients, 50% avaient un mélanome de moins de 0,75mm de Breslow sans métastase, 25% avaient un mélanome dont le Breslow était compris entre 0,75 et 1,5mm sans métastase, 16,5% avaient un mélanome dont le Breslow était compris entre 1,51 et 4mm sans métastase, 3% avaient un mélanome de Breslow supérieur à 4mm sans métastase et 5,5% avaient un mélanome avec métastase(s) ganglionnaire(s) au moment de leur inclusion dans l'étude. L'ensemble de cette cohorte a été suivi pendant deux années. Tous les patients ont reçu une information sur les signes d'alerte pouvant évoquer une récurrence locale, régionale ou viscérale et devant les amener à consulter. Ils ont eu un examen clinique tous les trois mois s'ils étaient dans les cinq premières années de leur suivi et tous les six mois s'ils étaient entre 5 et 10 années de suivi. Une échographie abdominale et une radiographie de thorax ont été réalisées tous les ans pour les mélanomes de stade I tels que nous les avons défini dans le chapitre 2.5. intitulé : « Classifications ». Ces examens ont été répétés tous les 6 mois si les patients présentaient déjà une métastase ganglionnaire au moment du diagnostic de

leur mélanome. Un total de 1968 patients a ainsi été suivi (il est à noter que 5 patients n'ayant pas suivi l'ensemble de la surveillance programmée ont été exclus de l'étude) (GARBE 2003).

Les différences de constitution de la cohorte et les différences méthodologiques majeures par rapport à notre étude sont donc :

-Le fait que tous les patients ne soient pas inclus au même moment de leur suivi, ce qui n'est pas recommandé dans une étude de cohorte. En effet, tous les mélanomes sans métastase viscérale diagnostiqués à partir de 1983 et encore suivis en août 1996 ont été inclus dans cette étude. Par définition, il existe un biais de sélection puisque ne sont concernés que les patients encore vivants en août 1996. Dans notre étude, nous avons inclus tous les patients pour lesquels le diagnostic de mélanome venait d'être posé pendant une période bien déterminée de cinq ans et nous avons suivi l'ensemble de cette cohorte pendant 5 ans, afin de diminuer le risque de biais de recrutement.

-Le fait que les mélanomes de faible épaisseur (Breslow inférieur à 0,75 mm) dont le risque de récurrence est très faible et qui constituent tout de même 50% de la cohorte, ainsi que les mélanomes avec métastase ganglionnaire dont le risque de récurrence est très élevé et qui constituent 10% de la cohorte soient inclus. Notre série est plus homogène quant au pronostic des patients inclus.

-Le fait que les patients ne soient suivis que sur une période de deux ans, alors que la médiane de survenue d'une métastase viscérale de mélanome se situe aux alentours de 25 mois et que le risque de mourir d'un mélanome est maximal entre 40 et 72 mois après la chirurgie initiale. C'est pourquoi nous avons décidé dans notre étude de suivre l'ensemble de nos patients pendant cinq ans, ce qui correspond qui plus est aux recommandations actuelles.

-Le fait que les mélanomes sans métastase ganglionnaire n'aient eu qu'une radiographie de thorax et une échographie abdominale annuelle. Or comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.8.2.2. intitulé : « Examens complémentaires », les auteurs préconisant la réalisation d'examens complémentaires de façon systématique dans le suivi des mélanomes de stade I recommandent une répétition au moins semestrielle de ces examens. En effet, du fait de la vitesse de croissance relativement rapide des métastases de mélanome, une fréquence de réalisation moindre de ces examens risque de diminuer de beaucoup leur efficacité. Nous avons suivi cette recommandation dans notre étude.

Nous obtenons dans notre étude une sensibilité et une valeur prédictive négative de la radiographie de thorax optimales dans le dépistage des récurrences de mélanome accessibles à cet examen. La radiographie de thorax paraît donc être un très bon examen de dépistage des

métastases intra- thoraciques de mélanome. En effet, le paramètre le plus important pour juger de l'efficacité d'un examen de dépistage est comme nous l'avons déjà vu sa sensibilité. Nous pensons que les chiffres nettement plus nuancés retrouvés dans l'étude de Garbe et collaborateurs sont essentiellement dus au trop grand intervalle de temps entre deux examens.

La fréquence annuelle de réalisation de la radiographie de thorax est aussi celle qui a été choisie dans l'étude rétrospective de Poo-Hwu et collaborateurs. Cette équipe a étudié le mode de découverte des récurrences de mélanome chez 310 patients après exérèse d'un mélanome de stade I quel que soit l'indice de Breslow, et chez 63 patients après exérèse d'un mélanome avec métastase ganglionnaire d'emblée. La radiographie de thorax a permis de détecter 10% de l'ensemble des récurrences (POO-HWU.1999). Weiss et collaborateurs ont réalisé une étude rétrospective incluant 261 patients présentant un mélanome épais (Breslow supérieur ou égal à 1,7 mm), chez lesquels ils ont réalisé de façon systématique une radiographie de thorax au minimum semestrielle, comme nous l'avons fait dans notre étude. Cet examen leur a permis de découvrir 6% de l'ensemble des récurrences. Hofman et collaborateurs retrouvent cet ordre de grandeur dans leur série rétrospective concernant 630 patients suivis après exérèse d'un mélanome de stade I (dont 197 mélanomes de Breslow inférieur à 0,75 mm, donc à très faible risque de récurrence), chez lesquels la radiographie de thorax réalisée de façon annuelle a permis de retrouver 7,4% des récurrences totales. De même, la radiographie de thorax a permis de diagnostiquer 4% du nombre total de récurrences dans la série rétrospective publiée par Bastien et collaborateurs qui incluait 364 patients atteints d'un mélanome de stade I suivis entre six mois et cinq ans (BASTIEN 1997).

Les résultats de l'ensemble de ces études retrouvent donc une faible proportion de métastases découvertes par la radiographie de thorax (entre 4 et 10%). Dans notre étude, nous avons retrouvé 14,6% de l'ensemble des métastases par la radiographie de thorax.

Ce chiffre modeste s'explique par la faible proportion de métastases dont la découverte est possible sur une radiographie de thorax (métastases pulmonaires et ganglionnaires médiastinales), comme nous l'avons vu dans le chapitre 2 « Généralités ».

En d'autres termes la radiographie de thorax peut retrouver une majorité des métastases intra-thoraciques puisqu'elle a une bonne sensibilité à condition de la réaliser de façon au minimum semestrielle mais du fait du faible nombre de ces métastases, il est nécessaire de réaliser un grand nombre de radiographies de thorax pour en trouver une. Dans notre série, seules 6 des 1094 radiographies de thorax réalisées ont permis de mettre en évidence une métastase de mélanome (0,55%). Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans l'étude de Garbe et

collaborateurs qui ont du réaliser 2396 radiographies de thorax pour retrouver 18 métastases de mélanome (0,75%) (GARBE 2003).

De plus, la réalisation systématique de radiographies de thorax est à l'origine d'un autre problème : celui des faux positifs. En effet, cet examen retrouve parfois des lésions suspectes qui s'avèrent ne pas être des métastases de mélanome après investigations supplémentaires. Ces faux positifs sont à l'origine d'un surcoût lié à la prescription de nouveaux examens complémentaires afin d'infirmer la nature métastatique des lésions constatées. De plus, ils sont à l'origine d'une angoisse bien compréhensible chez le patient, jusqu'à ce que celui-ci puisse être rassuré.

Dans notre série, nous n'avons trouvé qu'un faux positif de la radiographie de thorax sur les 1094 examens réalisés (0,09%). La valeur prédictive positive de cet examen était de 85,7% (1 faux positif pour 6 vrais positifs) et sa spécificité de 99,9%. Dans leur série, Garbe et collaborateurs ont trouvé 2 faux positifs sur les 2396 radiographies de thorax réalisées (0,08%). Ces auteurs retrouvaient une valeur prédictive positive de la radiographie de thorax de 85,7% et une spécificité de 99,9%. Ces chiffres sont tout à fait comparables aux nôtres (GARBE 2003). Hofman et collaborateurs ont trouvé dans leur étude rétrospective une plus grande proportion de faux positifs de la radiographie de thorax (116 faux positifs sur 3711 clichés soient 3,1% de ces examens).

Le nombre de faux positifs de la radiographie de thorax paraît faible au vu de ces études mais n'est pas négligeable et est à prendre en compte lorsque l'on discute de son intérêt dans la surveillance des mélanomes de stade I.

Pour évaluer l'intérêt de la réalisation systématique de radiographies de thorax dans le suivi des mélanomes de stade I, il ne suffit pas de déterminer le nombre de métastases découvertes par ce moyen. Il faut également analyser le bénéfice éventuel en terme de survie pour le patient de cette découverte. Comme nous l'avons vu plus haut, l'intérêt de la découverte précoce d'une métastase pulmonaire est de pouvoir proposer un traitement chirurgical complet, qui est le seul à permettre pour certains patients une survie prolongée. Dans notre série, seuls deux patients (1,6% des patients suivis, 4,9% des patients ayant présenté une récurrence quel que soit son site, 33% des patients ayant présenté une récurrence viscérale) présentaient une métastase pulmonaire unique asymptomatique découverte au moyen d'une radiographie de thorax. Ces deux patients ont été traités par chirurgie complète. Cependant, un seul d'entre eux a eu une survie prolongée après ce type de traitement (24 mois

à la fin de notre étude, sans nouvelle récurrence constatée). Cette survie était supérieure à celle attendue pour un patient porteur d'un mélanome avec métastase viscérale, qui est environ de 9 mois selon diverses études (cf. chap. 2.7.3.1. des « généralités »). Nous pouvons donc considérer que ce patient a eu un bénéfice direct de la découverte de sa métastase sur une radiographie de thorax réalisée à titre systématique, à un moment où elle était encore asymptomatique et unique, puisqu'elle était à ce stade accessible à un traitement chirurgical complet avec dans les suites une survie prolongée. Le deuxième patient ayant été traité par chirurgie est décédé 6 mois après la réalisation de celle-ci et n'a donc pas bénéficié de la découverte précoce de sa métastase pulmonaire sur la radiographie de thorax en terme de survie. La faible proportion de patients ayant présenté une métastase viscérale au cours de notre étude ne nous a pas permis de comparer la survie des patients ayant reçu un traitement chirurgical complet avec celle des autres patients, ni la survie des patients dont les métastases ont été découvertes par un examen complémentaire par rapport aux autres patients. Il est donc difficile d'évaluer le bénéfice de notre surveillance en terme de survie. Nous avons pourtant inclus tous les patients dont le diagnostic de mélanome de stade I a été posé dans le service pendant six années consécutives. La seule façon d'obtenir des effectifs qui permettraient d'étudier le bénéfice en terme de survie d'une surveillance incluant la réalisation d'examen complémentaires systématiques serait donc d'effectuer une étude multicentrique afin d'inclure un plus grand nombre de patients. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par Weiss et collaborateurs. Ces auteurs ont étudié de façon rétrospective les dossiers de 261 patients atteints d'un mélanome à haut risque de récurrence (Breslow supérieur ou égal à 1,69mm et/ou métastases régionales). Parmi les 161 patients ayant présenté une récurrence, 16 n'ont pas été inclus dans l'étude car ils n'avaient pas suivi la surveillance habituellement proposée. Parmi les 145 patients ayant présenté une récurrence et qui s'étaient présentés aux visites de contrôle programmées, incluant la réalisation d'une radiographie de thorax au minimum semestrielle pendant cinq ans puis annuelle, cet examen complémentaire a découvert la récurrence dans 6% des cas, c'est-à-dire chez 9 patients. Parmi ces 9 patients, 5 ont pu avoir un traitement chirurgical complet, mais un seul de ces 5 patients a présenté par la suite une survie prolongée (58 mois) (WEISS1995).

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé qu'un article étudiant l'éventuel bénéfice sur la survie de la découverte précoce d'une métastase pulmonaire asymptomatique. Tsao et collaborateurs ont en effet étudié de façon rétrospective les dossiers de tous les patients ayant eu une radiographie de thorax dans le cadre du suivi d'un mélanome au Massachusetts General Hospital de Boston entre 1990 et 1994. Les patients ayant un mélanome de moins de

1mm de Breslow avaient une radiographie de thorax unique lors de leur bilan initial et les patients ayant un mélanome de plus de 1mm de Breslow avaient une radiographie de thorax annuelle pendant cinq ans. Au total 1938 radiographies de thorax ont ainsi été réalisées chez 994 patients. Ces examens ont retrouvé 75 métastases pulmonaires en tout dont 41 chez des patients encore asymptomatiques (Groupe 1) et 34 chez des patients qui présentaient des métastases viscérales connues en d'autre(s) site(s) (groupe 2). Pour les patients du groupe 1, 10 ont eu un traitement chirurgical complet. Parmi ces 10 patients traités par chirurgie, un seul a eu une survie prolongée (10 ans sans récurrence au moment où l'étude a été réalisée). Les auteurs ont comparé la survie des patients du groupe 1 par rapport à ceux du groupe 2 et n'ont pas retrouvé de différence significative. Ils en ont conclu que la détection précoce de métastases pulmonaires à l'occasion d'une radiographie de thorax systématique ne confère statistiquement aucun avantage en terme de survie pour les patients concernés (TSAO 2004). Cette étude est la seule à notre connaissance à avoir évalué le bénéfice de la détection précoce de métastases pulmonaires encore asymptomatiques sur la survie des patients. Elle est cependant rétrospective et tous les patients n'ont pas suivi le programme de surveillance prévu de façon exhaustive, ce qui introduit indiscutablement un biais. Nous rappelons également que plusieurs études, également toutes rétrospectives, ont montré un avantage en terme de survie pour les patients traités par chirurgie complète de métastases de mélanome (cf. chap. 2.731 « Traitement chirurgical »). Pour pouvoir réaliser une chirurgie complète, la détection précoce des métastases à un stade où elles sont encore asymptomatiques est nécessaire. Cette détection ne peut se faire que par la réalisation d'examens complémentaires. Dans ces études, les examens complémentaires à l'origine de la découverte des métastases et leurs indications précises n'étaient pas relevés. Au total, il est très difficile à l'heure actuelle en se basant sur les données de la littérature de conclure quant à l'intérêt de réaliser des radiographies de thorax systématiques sur la survie des patients suivis pour un mélanome de stade I. Des études complémentaires prospectives sont nécessaires afin de préciser ce point.

La dernière notion à prendre en compte pour déterminer l'intérêt de réaliser ou non des radiographies de thorax de manière systématique dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I est celle du coût engendré par cette pratique.

En effet, à rentabilité égale, un examen peu coûteux sera mis en œuvre plus facilement qu'un examen très coûteux. Dans le chapitre 3 « Etude Clinique », nous n'avons pas étudié le coût de la radiographie de thorax et le coût de l'échographie abdominale indépendamment l'un de l'autre, mais le coût global de la réalisation de ces deux examens. En effet, la réalisation du

bilan d'extension en hôpital de jour faisait qu'une partie du coût de la surveillance, correspondant au surcoût d'une hospitalisation de jour par rapport à une simple consultation, était commune à la réalisation de ces deux examens. Dans notre étude, la réalisation de ces deux examens complémentaires était responsable à elle seule de 93,7% du budget total mis en jeu pour la surveillance de nos patients. Ce coût recouvrait celui des examens eux-mêmes mais aussi celui des examens supplémentaires nécessaires en cas de suspicion de métastase sur la radiographie de thorax ou l'échographie abdominale ainsi que le prix de l'hospitalisation de jour au cours de laquelle ces deux examens étaient réalisés. Il est à noter que ces examens auraient pu être programmés en externe avec en conséquence une diminution nette du coût de la surveillance mais il est probable que dans ces conditions, l'observance des patients aurait été bien moindre. Ils auraient en effet dû s'organiser eux-mêmes pour prendre un rendez-vous de consultation externe avec un dermatologue, un deuxième rendez-vous pour leur radiographie de thorax et un troisième rendez-vous pour leur échographie abdominale, alors que lors d'une venue en hôpital de jour l'ensemble de ces examens est organisé par nos soins et les patients ne doivent se libérer qu'une matinée pour en réaliser l'ensemble. Un article récent a d'ailleurs montré une observance par rapport à la surveillance recommandée très inférieure chez les patients suivis en externe par rapport aux patients suivis en milieu hospitalier pour un mélanome de stade I. Cette étude rétrospective concernait 584 patients dont 329 suivis exclusivement en externe et 265 suivis en milieu hospitalier. Ces deux groupes étaient comparables sauf en ce qui concernait l'indice de Breslow, significativement plus élevé chez les patients suivis en hospitalier (en moyenne 2,3 avec un écart-type de 2,1) que chez ceux suivis en externe (en moyenne 1,2 avec un écart-type de 1,3). Le nombre de malades perdus de vue était de 11% pour les patients suivis en hospitalier et de 42% pour ceux suivis en ambulatoire. L'indice de Breslow moyen des patients perdus de vue était de 1,7 mm, ces patients avaient donc un risque d'évolution conséquent de leur mélanome. La différence d'observance entre les deux groupes pouvait s'expliquer en partie du fait que les patients suivis en hospitalier recevaient systématiquement une convocation à leur domicile pour leur rappeler leur rendez-vous et étaient contactés en cas d'absence le jour de leur suivi programmé, avec une re-convocation systématique. Cette re-convocation n'était effectuée que par 12% des médecins libéraux, qui la jugeaient peu éthique dans le cadre d'une pratique libérale (le patient ayant le libre choix de son dermatologue). De plus, la motivation des patients était peut-être supérieure dans le groupe suivi en hospitalier du fait de la réalisation d'examens complémentaires, jugés « plus sérieux » qu'une simple surveillance clinique, même si leur rentabilité est bien moindre (CORDEL 2000).

Cette étude nous montre qu'en arrêtant le suivi des patients en hôpital de jour, le risque est de diminuer considérablement leur observance, même chez des patients à fort risque de métastase (Breslow épais).

Le coût total engendré par le suivi de nos 125 patients sur cinq ans s'élevait à 699 688,07 euros et représentait 93,7% du budget total de leur surveillance. Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une seule autre étude détaillant les coûts liés à la surveillance des patients atteints d'un mélanome de stade I. Hofmann et collaborateurs retrouvaient dans cette étude un coût proportionnellement moindre de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale (13,6% du coût total de la surveillance). Cette différence s'explique du fait que la fréquence de réalisation de ces examens complémentaires était deux fois moindre que dans notre étude. De plus, leurs patients avaient au cours de leur suivi un grand nombre d'autres examens complémentaires coûteux, avec pour conséquence une augmentation du coût total de la surveillance et une diminution de la proportion de ce coût liée à la réalisation de radiographies de thorax et d'échographies abdominales. La surveillance n'était pas standardisée (série rétrospective). Les coûts évalués étaient les suivants (en euros) : 22 096 E pour les examens cliniques, 11 761 E pour les radiographies de thorax, 16 618 E pour les échographies abdominales, 17 714 E pour les échographies ganglionnaires, 80 657 E pour les scintigraphies osseuses et 60 094 E pour les tomodensitométries réalisées de manière systématique en l'absence de point d'appel clinique, soit un total de 208 940 E. Nous avons vu dans le chapitre 2.8.2.2. des « Généralités » que l'inutilité de la scintigraphie osseuse en dehors de points d'appel cliniques dans le suivi des mélanomes a déjà été établie, et que l'utilisation de la tomodensitométrie cérébrale, thoracique et abdomino- pelvienne est à réserver aux mélanomes à très haut risque de récurrence. Or la réalisation de ces deux types d'examen représentait à elle- seule 67,3% du coût total de la surveillance dans leur série. Les patients avaient également des échographies ganglionnaires. Cet examen n'a pas été évalué lors de notre étude. Enfin, les auteurs ne précisent pas si le suivi des patients était organisé en ambulatoire ou en hospitalisation de jour, aucun coût lié à une éventuelle hospitalisation n'ayant été rapporté dans leur article (HOFMANN 2003).

Nous avons également trouvé dans la littérature une évaluation du rapport coût- efficacité de la radiographie de thorax dans le suivi des mélanomes de stade I à partir d'un modèle théorique.

Mooney et collaborateurs ont réalisé un travail sur une cohorte hypothétique de patients avec un mélanome de stade I de Breslow compris entre 0,75 et 1,75mm qui auraient été diagnostiqués en 1996 et suivis pendant 20 ans, afin d'étudier le rapport coût- efficacité de la

réalisation systématique des radiographies de thorax lors de leur surveillance. Cette cohorte correspondait au nombre de mélanomes tels qu'ils sont définis ci-dessus qui auraient été diagnostiqués aux Etats- unis pour l'année 1996 (estimation d'après les données du National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program), soit 32 555 patients. Les caractéristiques démographiques de ces patients étaient basées sur les résultats de ce programme. Parmi les patients ainsi définis, les auteurs considéraient qu'un sous-groupe fictif avait des radiographies de thorax au rythme de 4 par an pendant 1 an puis 3 par an pendant 1 an puis 2 par an pendant 3 ans puis 1 par an par la suite. L'autre sous- groupe n'avait jamais de radiographies de thorax. Les auteurs considéraient que le reste de leur surveillance, notamment clinique, était strictement le même pour les deux groupes. Les auteurs ont « suivi » chaque patient de cette cohorte hypothétique jusqu'à sa première récurrence, jusqu'à son décès pour une autre cause que son mélanome, jusqu'à ce qu'il soit perdu de vue (ils ont estimé à 1% le nombre de perdus de vue), ou jusqu'à ce qu'il atteigne l'âge de 75 ans.

La probabilité de récurrence des mélanomes selon chaque site de récurrence (cutanée, ganglionnaire, viscérale en discriminant les organes atteints) a été calculée d'après trois études différentes qui regroupaient en tout 4568 patients. La probabilité de découverte par la radiographie de thorax d'une récurrence pulmonaire asymptomatique accessible à la chirurgie complète a été calculée en fonction de ces mêmes études. La médiane de survie des patients présentant une métastase pulmonaire symptomatique considérée par définition inaccessible au traitement chirurgical a été fixée à 7 mois en fonction de sources bibliographiques multiples (il s'agissait donc de la survie moyenne de tous les patients du groupe 2 ayant présenté une métastase pulmonaire). Selon ces sources, la médiane de survie des patients après découverte d'une métastase asymptomatique pulmonaire a été fixée à 23 mois s'ils étaient traités par chirurgie complète et à 12 mois si le traitement chirurgical ne pouvait être mis en œuvre. Le surcoût engendré par la réalisation systématique de radiographies de thorax incluait celui de cet examen lui- même, mais également celui des autres examens complémentaires mis en œuvre en cas de suspicion de métastase, celui du bilan pré- chirurgical et celui de la chirurgie éventuellement réalisée après découverte d'une métastase. Les tarifs considérés étaient ceux pratiqués en 1996 dans le service des auteurs lesquels ont été majorés de 6,5% par an (inflation présumée).

Au total, le rapport coût/efficacité du programme de surveillance incluant la réalisation systématique de radiographies de thorax correspondait au surcoût engendré par la réalisation de cet examens (44 dollars en moyenne par examen) sur le bénéfice en terme de mois de

survie pour les patients ayant été surveillé par radiographies de thorax par rapport aux patients ayant eu une surveillance clinique seule (8 mois de survie supplémentaires en moyenne pour chaque patient ayant été traité par chirurgie complète d'une récurrence pulmonaire). D'après les résultats de cette étude, il fallait dépenser 150 000 dollars pour gagner une année de survie supplémentaire sur l'ensemble des patients suivis. Une année de survie supplémentaire chez un patient de 20 ans qui récidiverait 20 ans plus tard était cotée de la même façon qu'une année de survie supplémentaire chez un patient de 70 ans qui récidiverait une année plus tard. Afin de prendre en compte les différences de bénéfice ressenti par le patient en fonction du moment où le programme de surveillance lui permet de gagner une année de survie supplémentaire, un ajustement a été réalisé. Selon cet ajustement, il fallait dépenser 199 000 dollars pour gagner une année de survie supplémentaire d'après le modèle étudié. Le rapport coût- efficacité a également été ajusté en fonction du gain de qualité de vie pour le patient (en se basant sur le jugement clinique de médecins oncologues lors d'analyses coût- efficacité de certains modèles de surveillance dans d'autres cancers). En ajustant le chiffre au gain de qualité de vie pour les patients considérés en rémission après une intervention chirurgicale par rapport aux patients considérés comme souffrant d'une maladie évolutive, il fallait dépenser 165 000 dollars pour gagner une année de survie supplémentaire sur l'ensemble des patients suivis (215 000 dollars si on ajustait le chiffre à la fois sur le gain de qualité de vie et sur le moment où l'année de survie supplémentaire survenait). Ces chiffres sont évidemment dépendants de l'ensemble des paramètres fixés initialement par les auteurs selon les données de la littérature, et que nous avons reporté plus haut. La variabilité de ce chiffre a été étudiée dans cette publication. Les paramètres ayant le plus d'influence sur ce chiffre étaient le prix des différents examens et actes (variables en fonction des différents centres et pays) et la spécificité de la radiographie de thorax (qui est variable en fonction des séries publiées comme nous l'avons vu plus haut, au moins en partie du fait que sa fréquence de réalisation ne soit pas la même selon ces études). Les variations de la sensibilité de la radiographie de thorax, du nombre de récurrences de mélanome, du nombre de métastases accessibles à un traitement chirurgical et de la survie globale des patients selon qu'ils soient traités ou non par chirurgie complète avait moins d'influence sur le rapport coût- efficacité de la surveillance. Dans leur modèle, les patients ayant eu le plus grand bénéfice du programme de surveillance intensive en terme de survie étaient ceux dont le mélanome était le plus épais, particulièrement pendant les premières années de leur suivi. Le moment de plus grande rentabilité du programme se situait entre la troisième et la dixième année de la surveillance. (MOONEY 1997).

Le modèle proposé par Mooney et collaborateurs est intéressant car il permet de calculer le rapport théorique coût- efficacité de la réalisation de radiographies de thorax systématiques dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I sur 20 ans. Sa principale limite est qu'il se base sur des études antérieures toutes rétrospectives, ce qui est à l'origine de nombreux biais. Il nous permet tout de même de nous donner une idée de ce rapport coût- efficacité. Son principal avantage est de pouvoir « suivre » une cohorte fictive d'un très grand nombre de patients sur une durée très longue, ce qui ne serait pas faisable en pratique. Le coût d'une étude prospective d'une telle envergure serait en effet considérable. Nous pensons que les coûts présentés dans cette étude sont sans doute surévalués. En effet, la fréquence de réalisation des radiographies de thorax choisie dans cette étude était très élevée. Les métastases survenant dans les deux premières années du suivi sont le plus souvent loco-régionales et rarement viscérales (cf. chap. 2.8.1. « Histoire naturelle du mélanome), il n'est donc pas justifié de faire des radiographies de thorax de manière plus rapprochée lors des deux premières années du suivi. De la même façon, le risque de récurrence viscérale est faible au-delà des cinq premières années de la surveillance. A partir de ce moment, Mooney et collaborateurs ont proposé dans leur modèle une surveillance annuelle de la radiographie de thorax. Nous avons vu plus haut que cette surveillance est de toute façon insuffisante eu égard à la vitesse de croissance des métastases de mélanome. Il semblerait donc judicieux d'arrêter la surveillance para clinique au bout des cinq premières années de suivi. Mooney et collaborateurs retrouvent effectivement dans leur modèle théorique une plus grande rentabilité de la surveillance entre la troisième et la dixième année du suivi (MOONEY 1997).

Dans le cas de la radiographie de thorax, nous avons vu que sa sensibilité était excellente dans notre étude. Du fait de la faible incidence des métastases pouvant être découvertes par ce moyen dans la population des mélanomes de stade I suivis pendant 5 ans, elle ne permet pourtant la découverte que d'une petite proportion de l'ensemble des métastases. Parmi les métastases découvertes sur la radiographie de thorax, peu sont accessibles au traitement chirurgical complet, qui est la seule thérapeutique ayant un éventuel bénéfice sur la survie d'un patient après récurrence viscérale d'un mélanome. Ce bénéfice n'a jusque là jamais été évalué par des études de haut degré de preuve (cf. annexe I) et tous les patients pouvant y recourir n'ont pas une survie prolongée. Les autres traitements du mélanome métastatique, en particulier la chimiothérapie sont à l'heure actuelle peu efficaces, ne permettant qu'une régression du volume tumoral sans allongement de la survie après récurrence (cf. chap. 2 « Généralités »). Au total, même si la

radiographie de thorax permet de découvrir un certain nombre de métastases asymptomatiques, l'intérêt de cette découverte est faible, du fait du peu d'efficacité des traitements qu'il est possible de proposer au patient.

Dans notre étude, 1094 radiographies de thorax ont été réalisées pour permettre une survie prolongée chez un seul patient. Cet examen paraît donc peu intéressant à mettre en œuvre dans le suivi des mélanomes de stade I. Cette impression se renforce encore quand on étudie le coût de la réalisation systématique de cet examen

Dans notre étude, aucune métastase intra- abdominale de mélanome accessible à l'échographie abdominale n'a été constatée pendant les cinq années du suivi. Ceci est sans doute lié au fait que les métastases intra- abdominales de mélanome sont rares. En effet, si on se réfère au chapitre 2.8.1. « Histoire naturelle du mélanome », on calcule qu'environ 20% des patients suivis pour un mélanome de stade I vont présenter une récurrence dans les 5 premières années de leur suivi. Parmi ces récurrences, environ 23% sont des récurrences viscérales (DICKER 1999). Parmi les récurrences viscérales, environ 20% à 27% sont intra- abdominales et 18 à 36% sont pulmonaires (HUANG 1998). En moyenne, environ 1% des patients suivis pour un mélanome de stade I présentent une métastase intra- abdominale de leur mélanome et 1,6% de ces patients présentent une récurrence pulmonaire au cours des cinq premières années de leur suivi. Il est à noter que dans notre étude, nous n'avons inclus que des mélanomes de Breslow supérieur à 0,75mm, excluant donc les mélanomes fins à très faible risque de récurrence viscérale. Nous avons effectivement eu un pourcentage de récurrences viscérales supérieur à 23% (32,8%) et un pourcentage de récurrences thoraciques supérieur à 1,6% (4%), comme cela était attendu puisque nous avons étudié une sous- population parmi les mélanomes de stade I à plus haut risque de récurrence. Nous aurions donc du avoir un pourcentage de récurrence intra- abdominale supérieur à 1%, ce qui n'a pas été le cas. Du fait de la faible incidence des métastases intra- abdominales dans la population des mélanomes de stade I, l'effectif de notre échantillon était trop faible et nous n'avons constaté aucune récurrence intra- abdominale au cours de notre suivi. Nous n'avons donc pas pu calculer la sensibilité ni la valeur prédictive de cet examen. Nous avons retrouvé une valeur prédictive de l'échographie abdominale de 100% mais ce chiffre n'est pas interprétable du fait de l'absence de vrai positif dans notre étude.

Dans l'étude de Garbe et collaborateurs, décrite plus haut, les auteurs rapportent une sensibilité de l'échographie abdominale de 38,5% avec une valeur prédictive négative de

99%. Ce résultat décevant est certainement lui aussi au moins en partie lié à la trop faible fréquence de réalisation des échographies abdominales, comme nous l'avons discuté plus haut pour la radiographie de thorax. Sur les 39 récurrences de mélanome dont le diagnostic était possible par l'échographie abdominale, seules 15 ont été découvertes par ce moyen (vrais positifs) et l'examen a été mis 24 fois en défaut (faux négatifs).

Dans cette étude, l'échographie abdominale a permis de découvrir 4% seulement de l'ensemble des métastases soit encore moins que la radiographie de thorax (GARBE 2003). Hofmann et collaborateurs, dans leur série rétrospective, ne mettaient en évidence que 1,1% des métastases sur une échographie abdominale réalisée de façon annuelle (HOFMANN 2002).

Il paraît donc nécessaire d'après ces deux études, qui sont les seules à notre connaissance évaluant l'intérêt de l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes, de réaliser un très grand nombre d'échographies abdominales pour retrouver peu de métastases. La sensibilité de cet examen, qui n'est évaluée que dans une étude, paraît très faible pour un examen de dépistage. Il faut cependant souligner le fait qu'aucune étude prospective n'évalue l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes à la fréquence minimale recommandée à savoir de façon semestrielle et qu'il est dans ces conditions à l'heure actuelle très difficile de conclure sur la valeur de cet examen dans cette indication.

De plus, comme c'est le cas pour la radiographie de thorax, l'échographie abdominale retrouve une proportion non négligeable de faux positifs. Dans l'étude de Garbe et collaborateurs, l'échographie abdominale retrouvait 4 faux positifs sur 2464 examens réalisés (0,16%). Dans le même temps, elle retrouvait 15 vrais positifs (0,6%). La valeur prédictive positive de cet examen était de 78,9% et sa spécificité de 99,8% (GARBE 2003). L'étude de Hofmann mettait en évidence 117 faux positifs sur 2819 examens (4%) (HOFMANN 2002). Dans notre étude, nous avons retrouvé 6 faux positifs sur 1094 échographies abdominales réalisées (0,55%). Ce chiffre est beaucoup plus proche de celui retrouvé par Garbe et collaborateurs. Nous retrouvions une spécificité de 99,4% pour cet examen. Le nombre de faux positifs retrouvés au cours de la réalisation d'échographies abdominales réalisées à titre systématique dans le suivi des mélanomes de stade I n'est pas très élevé et n'est donc pas source d'un surcoût important. Cependant, le nombre de vrais positifs étant également très faible, il existe beaucoup de faux positifs par rapport au nombre de vrais positifs.

Nous n'avons retrouvé aucune étude évaluant l'intérêt de la découverte précoce d'une métastase intra- abdominale de mélanome par l'échographie abdominale en terme de survie du patient.

Enfin, nous avons déjà parlé du coût de cet examen plus haut.

Au total, nous avons retrouvé peu de données sur l'intérêt de l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes de stade I dans la littérature. Cependant, cet examen semble encore moins intéressant que la radiographie de thorax dans cette indication car :

- la sensibilité de l'échographie abdominale est proche de celle de la radiographie de thorax dans la seule étude étudiant ce paramètre,**
- la fréquence des métastases intra- abdominales est inférieure à celle des métastases intra- thoraciques, cet examen ne permet donc de découvrir qu'une proportion de l'ensemble des métastases encore plus faible que la radiographie de thorax,**
- le nombre de faux positifs de l'échographie abdominale est supérieur à celui de la radiographie de thorax,**
- le bénéfice éventuel de la découverte d'une métastase intra- abdominale encore asymptomatique par l'échographie abdominale n'a pas été étudié,**
- enfin le coût d'une échographie abdominale est supérieur à celui d'une radiographie de thorax.**

Au vu de l'ensemble de ces éléments, il ne nous semble pas justifié de réaliser à titre systématique des radiographies de thorax et des échographies abdominales dans la surveillance des mélanomes de stade I. Les recommandations pour la pratique clinique françaises (SOR), publiées en décembre 2005, ne recommandent plus la réalisation de ces deux examens complémentaires dans cette indication (NEGRIER 2005). Les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2005 vont également dans ce sens (JOST 2005). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2. « Généralités », les conférences de consensus les plus récentes recommandent cependant la réalisation de ces examens dans d'autres pays que le notre (Suisse, Allemagne, Suède notamment). Il s'agit en fait d'un problème quasiment philosophique qui consiste à déterminer combien une société peut accepter de dépenser pour obtenir une survie prolongée chez un individu. Cette question est d'autant plus complexe que les patients concernés peuvent être très jeunes. Certains auteurs en faveur de la réalisation des radiographies de thorax et des échographies abdominales mettent également en avant l'impact psychologique négatif qu'aurait un arrêt de cette surveillance chez des patients qui se sentiraient « délaissés ». Ce paramètre semble très difficilement évaluable. On pourrait au contraire

supposer qu'en expliquant aux patients l'inutilité de réaliser ces examens complémentaires dans leur suivi, ils accepteraient un suivi uniquement clinique. Il faut également prendre en compte l'angoisse des patients chez qui les examens ont été source de faux positifs et qui ont du pour être rassurés attendre les explorations complémentaires.

Tous les patients atteints d'un mélanome de stade I ne présentent pas le même risque de récurrence. Dans notre étude, les patients ayant présenté une métastase diagnostiquée par un examen complémentaire avaient en effet un mélanome très épais (Breslow moyen 5,97mm). Cette notion a été prise en compte dans les SOR 2005 puisqu'il est possible en option de réaliser des examens d'imagerie complémentaires chez les patients dont le mélanome a un indice de Breslow supérieur à 4mm avec ulcération.

Comme nous l'avons déjà mentionné, le seul moyen de trancher définitivement cette question serait de réaliser une étude multicentrique prospective portant sur un grand nombre de patients dont certains seraient surveillés par ces examens et d'autres non, avec une comparaison des durées moyennes de survie dans ces deux groupes. Cette étude pourrait également évaluer d'autres examens complémentaires dont l'utilisation est encore discutée, en particulier l'échographie ganglionnaire, qui paraît plus sensible et plus spécifique que l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires mais dont le bénéfice en terme de survie pour le patient n'a pas encore été démontré (NEGRIER 2005). Il faudrait également évaluer d'autres examens complémentaires comme le PETscan ou la tomographie par émission de positons dans certains sous- groupes de patients, en particulier ceux dont le mélanome est épais (indice de Breslow supérieur à 4mm).

Une surveillance uniquement clinique en consultation ne nous paraît pas souhaitable, même s'il s'agit d'une option possible d'après les SOR 2005 (NEGRIER 2005). En effet, comme nous l'avons vu plus haut, l'observance des patients risquerait de diminuer considérablement alors que l'intérêt d'un suivi régulier est validé par de nombreuses études (CORDEL 2000). Il faudrait avant de décider d'un suivi uniquement ambulatoire des patients réaliser une étude prospective comparant la proportion de perdus de vue entre un groupe de patients suivis en hospitalier et un groupe de patients suivis en ambulatoire. Les patients des deux groupes devraient au cours de cette étude recevoir une information orale et écrite leur expliquant l'intérêt d'un suivi clinique régulier et la nécessité de se présenter aux rendez- vous de surveillance. Ils devraient être rappelés et systématiquement reconvoqués en cas d'absence à un rendez- vous programmé. Il serait ainsi possible de vérifier si l'observance est significativement inférieure dans le groupe suivi en ambulatoire malgré des reconvoications, lesquelles étaient rares dans l'étude de Cordel et collaborateurs.

Nous proposons au vu de l'ensemble des données détaillées ci-dessus la stratégie de surveillance suivante :

- Apprentissage de l'auto-surveillance pour tous les patients atteints d'un mélanome et information orale et écrite sur la nécessité d'une surveillance régulière.
- Suivi trimestriel alterné en hospitalisation de jour et en consultation une fois sur deux pour les mélanomes de stade I à l'exception des mélanomes fins (Breslow inférieur à 0,75mm) à très faible risque de récurrence. Cette stratégie nous paraît actuellement indispensable afin de maintenir une bonne observance chez les patients.
- Interrogatoire et examen clinique complets à chaque venue du patient
- Pas de radiographie de thorax ni d'échographie abdominale pour les patients avec un mélanome d'indice de Breslow inférieur ou égal à 4mm. Il ne nous paraît pas judicieux pour ces patients de mettre en œuvre d'autres techniques d'imagerie à la recherche de métastases viscérales puisqu'elles surviennent rarement dans ce groupe.
- Poursuivre la réalisation de radiographies de thorax et d'échographies abdominales chez les patients dont l'indice de Breslow est supérieur à 4mm, puisque c'est dans cette catégorie que ces examens s'avèrent les plus rentables. Ces examens doivent encore être comparés au moyen d'une étude prospective à la tomodensitométrie et au PETscan dans cette indication.
- L'échographie ganglionnaire peut être proposée aux patients atteints d'un mélanome de stade I mais son efficacité reste à évaluer. Les SOR 2005 la proposent de façon trimestrielle pour les patients dont l'indice de Breslow est supérieur à 1mm avec ulcération ou supérieur à 2mm sans ulcération (NEGRIER 2005).

CONCLUSION

5. CONCLUSION

Il s'agit à notre connaissance de la première étude prospective portant sur une cohorte de patients atteints d'un mélanome de stade I inclus à partir du diagnostic de leur pathologie et évaluant la valeur de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale dans leur suivi. Les travaux publiés jusqu'ici sur le sujet étaient en grande majorité des études rétrospectives. Une seule étude prospective a été réalisée pour évaluer les méthodes de surveillance des mélanomes de stade I mais l'inclusion des patients à des moments différents à partir de leur diagnostic ne permettait pas de parler d'étude de cohorte. Nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature en ce qui concerne la sensibilité de la radiographie de thorax et sa valeur prédictive négative, qui selon notre étude sont excellentes. Nous n'avons pas pu évaluer la sensibilité ni les valeurs prédictives positives et négatives de l'échographie abdominale, aucune métastase intra- abdominale n'étant survenue dans notre cohorte pendant les cinq années du suivi. Les spécificités de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale retrouvées dans notre étude sont proches de celles rapportées dans la littérature. Si nous avons retrouvé une sensibilité de la radiographie de thorax bien meilleure que celles rapportées antérieurement, la proportion de métastases découvertes dans notre étude par la réalisation d'examens complémentaires reste faible, comme cela a déjà été largement rapporté dans les études antérieures. De plus, un seul patient sur les 125 suivis a eu une survie prolongée après traitement chirurgical complet d'une métastase découverte par un examen complémentaire systématique. Ce résultat est également superposable à ceux retrouvés dans la littérature. Le coût de notre surveillance était conséquent et plus de 90% des frais étaient dus à la réalisation des examens complémentaires. Au vu de ces résultats, il ne nous paraît pas licite de poursuivre la surveillance de tous les patients atteints d'un mélanome de stade I en réalisant de manière semestrielle une radiographie de thorax et une échographie abdominale. Il paraît cependant justifié de poursuivre la réalisation de ce bilan de façon semestrielle chez les patients atteints d'un mélanome de fort indice de Breslow (supérieur à 4mm) puisque c'est très majoritairement dans ce sous- groupe que ces examens ont permis de découvrir des métastases asymptomatiques. En restreignant le nombre de patients continuant ce protocole de surveillance, le but est de diminuer les frais liés à celui-ci tout en continuant à découvrir une majorité des métastases à un moment où elles sont encore accessibles à un traitement

chirurgical pouvant entraîner une survie prolongée. Des questions persistent et nécessitent d'autres études prospectives portant sur un échantillon plus grand de patients. Tout d'abord, la réalisation systématique des radiographies de thorax et des échographies abdominales a-t-elle une influence sur la survie des patients ? Ensuite, ces examens sont-ils performants par rapport à d'autres techniques d'imagerie que l'on pourrait proposer aux patients avec un mélanome de fort indice de Breslow tels que les tomodensitométries et le petscan ? Enfin, si la radiographie de thorax et l'échographie abdominale sont abandonnées dans le suivi des patients atteints d'un mélanome de Breslow inférieur à 4mm, quel en sera l'impact sur l'observance des patients quant à leur surveillance ?

BIBLIOGRAPHIE

6. BIBLIOGRAPHIE (52 références)

ALLEN 2002 : Allen PJ, Coit DG. The surgical management of metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:762-70.

AUTIER 2003 : Autier P, Coeberg JW, Boniol M, Dore JF, de Vries E, Eggermont AM. Management of melanoma patients: benefit of intense follow-up schedule is not demonstrated. *J Clin Oncol* 2003;21:3707; author reply 3707-8.

BAFOUNTA 1999-1 : Bafounta ML, Beauchet A, Poisson-Salomon AS, Saiag P. Impact de la conférence de consensus sur le suivi des patients opérés de mélanome de stade I chez les dermatologues et cancérologues français. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:795-800.

BAFOUNTA 1999-2 : Bafounta ML, Beauchet A, Poisson-Salomon AS, Saiag P. Implication des médecins généralistes dans le suivi des patients opérés de mélanome de stade I. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:801-3.

BASTIEN 1997 : Bastien M, Tessier MH, Legoux B, Litoux P, Bureau B, Dreno B. Usefulness of paraclinical follow-up in stage I melanoma. *Arch Dermatol* 1997;133:1462-3.

BASSERES 1995 : Basseres 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;191:199-203.

BLUM 2000 : Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:2534-9.

BOYLE 1995 : Boyle P, Maisonneuve P, Doré J-F. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull* 1995;51:523-47.

BUZAID 1993 : Buzaid C, Sandler A, Mani S, Curtis A, Poo WJ, Bologna J, Ariyan S. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-43.

CHARTIER 2000 : Chartier T, Bigby M. Rationnal follow-up recommendations for patients with melanoma. *Arch Dermatol* 2000;136:1145-7.

CORDEL 2000 : Cordel N, Safa G, Balguerie X, De Preville PA, Modeste AB, Courville PH. Etude comparative du suivi des malades atteints de mélanome de stade I en pratique libérale et hospitalière. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:579-83.

DAVID 2003 : David F, Christianson, Clay M. Anderson. Close monitoring and lifetime follow-up is optimal for patients with a history of melanoma. *Semin Oncol* 2003;30:369-74.

DE VRIES 2004 : De Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40:2355-66.

DICKER 1999 : Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U et al. A rational approach to melanoma follow up in patients with primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1999;140:249-54.

DOIRON 1981 : Doiron MJ, Bernardino ME. A comparison of non-invasive imaging modalities in the melanoma patient. *Cancer* 1981;47:2581-4.

DUMMER 2005 : Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2005;210:39-44.

ESSNER 2004 : Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporaly surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch surg* 2004;139:961-7.

FINGER 2005 : Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1270-4.

FITZPATRICK 1988 : Fitzpatrick T. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.

GACHON 2005 : Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol* 2005;141:434-8.

GARBE 2003 : Garbe C, Paul A, Kohler-Sp ath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwartz M et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients : recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520-9.

HAFNER 2004 : Hafner J, Hess Schmid M, Kempf W, Burg G, K unzi W, Meuli-Simmen C et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:677-86.

HAYWOOD 2003 : Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin : implications for skin aging and melanoma? *J Invest Dermatol*. 2003;121:862-8.

HOFMANN 2002 : Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients- monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87:151-7.

HORMBREY 2000 : Hormbrey E, Banwell P, Gillespie P, Budny P. Melanoma follow-up : protocols and practice. *Br J Dermatol* 2000;142:560-1.

HSUEH 2004 : Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer* 2004;100:122-9.

HUANG 1998 : Huang C, Provost N, Marghoob A, Kopf A, Levin L, Bart Robert. Laboratory tests and imaging studies in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:451-63.

KELLY 1985 : Kelly JW, Blois MS, Sagebiel W. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:756-60.

KOSTRUBIAK 1988 : Kostrubiak I, Whitley NO, Aisner J, Goose P, DeLuca RR, Didolkar MS et al. The use of computed body tomography in malignant melanoma. *JAMA* 1988;259:2896-7.

JOST 2005 : Jost LM, Jelic S, Purkalne G. ESMO Minimum Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2005;16:i66-8.

LEO 2000 : Leo F, Cagini L, Rocmans P, Capello M, Geel AN, Maggi G et al. Lung metastases from melanoma : when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer*. 2000 Sep;83:569-72.

MACKIE 2002 : Mackie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland : an epidemiology study. *Lancet* 2002;360:587-91.

MEIER 2002 : Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schittek B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62-70.

MOONEY 1997 : Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences. *Cancer* 1997;80:1052-64.

NEGRIER 2005 : Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C et collaborateurs. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2005;132 :10S1-85.

POO-HWU 1999 : Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zeltermann D, Hu GL et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252-8.

ROBERTS D : Roberts D, Anstey A, Barlow R, Cox N, Newton Bishop J, Corrie P et al. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:7-17.

ROGERS 1986 : Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M and Bart RS. Hazard-rate analysis in stage I malignant melanoma. *Arch Dermatol*.1986;122:999-1002.

SAIAG 2003 : Saiag P. Recommendations for an effective follow-up strategy in melanoma patients should be tailored to the investigations performed during initial staging. *J Clin Oncol* 2003;21:3706; author reply 3706-7.

SAURAT 2004 : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, Masson 2004

SHUMATE 1995 : Shumate C, Urist M, Maddox W. Melanoma recurrence surveillance : patient or physician based? *Ann Surg* 1995;5:566-71.

SFD 1995 : Société française de dermatologie. Conférence de consensus : suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ;Vol 122,5.

SOBER 2001 : Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;579-86.

SYLAIDIS 1997 : Sylaidis P, Gordon D, Rigby H, Kenealy J. Follow-up requirements for thick cutaneous melanoma. *Br J Plastic Surg* 1997;50:349-53.

TERHUNE 1998 : Terhune M, Swanson N and Johnson T. Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998;134:569-72.

TREGNAGHI 1996 : Tregnaghi A, De Candia A, Calderone M, Cellini L, Riccardo Rossi C, Blandamura S et al. Ultrasonographic evaluation of superficial lymph node metastases in melanoma. *Eur J Radiol* 1996;24:216-21.

TSAO 2004 : Tsao H, Feldman M, Fullerton J, Sober A, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 2004;140:67-70.

VOIT 2001 : Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, Proebstle TM. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91:2409-16.

WANG 2004 : Wang T, Johnson T, Cascade P, Redman B, Sondak V, Schwartz J. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.

WEISS 1995 : Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-5.

WILLIAMS 1999 : Williams HC. Follow-up for cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1999;141:762-3.

WOOD 2001 : Wood T, DiFronzo L, Rose M, Haigh P, Stern S, Waneck L et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001;8:658-62.

ANNEXES

7. ANNEXES

Annexe I : Niveau de preuve scientifique des études selon l'ANAES et la Canadian Medical Association

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> -Essais comparatifs randomisés de forte puissance -Méta analyse d'essais comparatifs randomisés -Analyse de décision menée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Etudes comparatives non randomisées bien menées -Etudes de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> -Etudes cas témoins <p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> -Etudes comparatives comportant des biais importants -Etudes rétrospectives Séries de cas -Etudes épidémiologiques descriptives 	<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

Classification des niveaux d'une étude en fonction de la qualité méthodologique – ANAES

Niveau I	Preuves obtenues par au moins un essai comparatif randomisé
Niveau II	Preuves obtenues au moyen d'essais comparatifs non randomisés
Niveau III	Preuves obtenues par des études de cohorte ou des cas témoins
Niveau IV	Preuves obtenues par des comparaisons de séries non contemporaines
Niveau V	Avis d'experts, études descriptives

Niveau de preuve d'une étude selon la Canadian Medical Association :

Annexe II : Fiche de recueil des données

FICHE SUIVI MELANOME STADE I A 5 ANS

Dossier / ___ / _____ / (année – n°entrée)

Nom _____ Prénom _____ date naissance _____

Mélanome nodulaire – extension superficielle – acral – lentigo – inclassable

Siège _____

Niveau _____ épaisseur _____

Date chirurgie large _____

Date bilan extension initial _____

SUIVI

Mettre + si métastase est découverte , - dans le cas contraire. Cercler la méthode diagnostique correspondant à la découverte de la métastase et au mois.

MOIS	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Examen clinique													
Radio Poumon													
Echo hépatique													
Scanner thorax													
Scanner abdomen													
Scanner cérébral													
IRM													
Autre													
Autre													

MOIS	39	42	45	48	51	54	57	60					Total
Examen clinique													
Radio poumon													
Echo hépatique													
Scanner thorax													
Scanner abdomen													
Scanner cérébral													
IRM													
Autre													
Autre													

Découverte métastase date _____

siège ganglion – viscéral _____

Dermato hôpital/libéral – médecin traitant – malade _____

SERMEN D'HIPPOCRATE

8. SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 102

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PEYROT Itzia

Valeur des examens complémentaires de dépistage dans le suivi des mélanomes de stade I sur cinq ans : une étude prospective

RESUME :

Le mélanome pose un problème de santé publique du fait de l'augmentation de son incidence et de son fort potentiel métastatique. Il est important de découvrir précocement ces métastases afin de proposer un traitement adapté. Les avis divergent quant aux modalités précises de surveillance des patients atteints d'un mélanome.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la valeur de la radiographie de thorax et de l'échographie abdominale dans le suivi des mélanomes. Il s'agit d'une étude prospective de cohorte monocentrique réalisée dans le service de Dermatologie entre janvier 1993 et décembre 2003, au cours de laquelle 1094 radiographies et échographies ont été réalisées chez 125 patients atteints d'un mélanome de stade I suivis pendant 5 ans. La sensibilité de la radiographie de thorax était de 100% mais cet examen n'a retrouvé que 6 métastases soit 14,6%, chez des patients dont le mélanome était épais (Breslow moyen : 5,97mm). Seuls 2 patients ont eu un traitement chirurgical complet après cette découverte et un seul a eu une survie prolongée. Nous n'avons pas pu évaluer l'échographie abdominale, aucune métastase accessible à cet examen n'étant survenue pendant la durée du suivi. Le coût de réalisation de ces examens était élevé.

Il ne nous semble donc pas justifié de poursuivre la réalisation des radiographies de thorax et des échographies abdominales lors de la surveillance des mélanomes de stade I, à l'exception des mélanomes de Breslow supérieur à 4mm. L'influence de la réalisation de ces examens complémentaires sur la survie des patients reste à définir, ainsi que les conséquences d'un arrêt de leur réalisation sur l'observance des patients par rapport à leur suivi.

TITRE EN ANGLAIS :

Diagnostic value of imaging techniques in stage I melanoma follow-up : a five years prospective study

DISCIPLINE :

D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

MOTS-CLES :

Mélanome, Surveillance, Radiographie thoracique, Echographie abdominale

ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine
2, rue du Dr Marcland
87025 Limoges Cedex