

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°3170

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2023

Par Héroïse JOURDAIN

Prise en charge du mélanome chez les sujets de 80 ans ou plus (étude PriChaMe80)

Thèse dirigée par Pr Philippe BERNARD

Examineurs :

M. le Professeur Philippe Bernard

M. le Professeur Achille Tchalla

Mme. le Professeur Elise Deluche

M. le Maître de Conférence Universitaire Jérôme Laloze

Directeur de thèse

Président du jury

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°3170

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2023

Par Héloïse JOURDAIN

Prise en charge du mélanome chez les sujets de 80 ans et plus (étude PriChaMe80)

Thèse dirigée par Pr Philippe BERNARD

Examineurs :

M. le Professeur Philippe Bernard

M. le Professeur Achille Tchalla

Mme. le Professeur Elise Deluche

M. le Maître de Conférence Universitaire Jérôme Laloze

Directeur de thèse

Président du jury

Juge

Juge



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

A mon chef de service et directeur de thèse, Professeur Philippe Bernard, merci pour vos enseignements, vos conseils, votre altruisme et votre gentillesse. C'est grâce à vous si le service de dermatologie est tel qu'il est aujourd'hui et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Au Docteur Justine Lavaud, merci pour tout ce que tu m'as appris, ta patience, ta sympathie et les longues heures passées en HDJ sur ce petit fauteuil à roulettes. Merci pour les petites gourmandises de matin d'astreinte et la recette de soupe d'orties. Je t'attends chez Tomo !

Au Docteur Clémentine Descours, merci pour ton dynamisme, ton efficacité et ta bienveillance. C'est vraiment très chouette de travailler avec toi.

Au Docteur Marie-Ange Alkassir, merci de m'avoir tant aidée avec les multiples avis que j'ai pu avoir, reconnaissant aussitôt mon « toc-toc » discret sur ta porte. Sache que tes douceurs libanaises sont toujours les bienvenues ...

Au Docteur Laurence Nespoulous, merci d'avoir donné à l'HDJ une toute nouvelle saveur et pour tous les petits quizz que tu me proposes au cabinet. Je te souhaite plein de bonheur avec ton petit prince.

A l'équipe libérale, Docteur Karine Bernardeau, Docteur Claire Gantois, Docteur Philippe Négrier et Docteur Phuong-Mai Dang-Darthout, merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois, de m'avoir fait découvrir une autre facette de notre métier et de m'avoir permis d'attraper mon train sans encombre. J'ai passé de très bons moments avec vous et travailler à vos côtés est un plaisir.

A mes co-internes à la peau douce, Marco, Salomé, Natacha, Romain, Clémentine, Léa, Alice, Emilie, Madeleine, Méryll et Maroushka, merci pour tant de choses. D'avoir pu se serrer les coudes dans les temps difficiles, de m'avoir appris, de m'avoir écoutée, pour ces fous rires. Vous êtes une équipe au top !

A Julie et Arthur, merci d'avoir rendu Covid-land plus doux et interprété mes imageries douteuses.

A mes co-internes de Pellegrin, Julie, Mathilde, Lucie, Pierre-Louis et Pierre, merci pour ces 3 mois en pédiatrie qui passèrent en un éclair et qui resteront pour moi de merveilleux souvenirs. Big up aux steaks de soja !

Aux dames d'endocrinologie, Clara, Alexandra et Léa, qui m'ont faite voyager jusqu'en Egypte, des pyramides suspendues au-dessus de nos têtes. Titipoum ! Titipoum !

A l'équipe d'HDJ, dont la bonne humeur et l'énergie ont su rendre cette période agréable malgré un rythme intensif.

A Sophie, secrétaire inégalée, maman de tout interne d'HDJ. Merci pour tes prescriptions bien-être et ton oreille attentive.

A l'équipe d'hospitalisation, dont j'admire la patience pour avoir compté toutes ces bulles apparaissant inexorablement sur la peau des patients.

A l'équipe de consultation dont Camille, Pascale, Violaine et Cynthia, visiblement capables de se dédoubler pour nous venir en aide. Merci pour les petits thés dans les situations d'urgence.

A Rémi, et à notre rencontre fortuite placée sous le signe du lapin. Merci pour ces soirées cinéma, Unlock, jeux vidéo et chant, pour nos longues discussions, nos découvertes, et pour m'avoir appris à skier. J'espère cheminer encore longtemps avec toi. Ne t'inquiète pas, je reste irrécupérable !

A Cindy, merci pour ces nombreux goûters (essentiellement à base de pancakes) et nos multiples trajets La Rochelle-Poitiers.

A Imane, qui vit depuis quelques mois une tout autre aventure, en espérant qu'elle vous apporte beaucoup de bonheur.

A mes parents, toujours présents et réconfortants. Merci Papa pour avoir parcouru les bords du canal à mes côtés, de long en large et en travers. Merci Maman d'être ma mère nourricière, à qui je peux raconter passions et tracas. J'ai hâte de devenir docteur en votre présence.

A mon frère, Pierre, mon néphrologue globe-trotteur. Merci pour nos moments de complicité, pour tout ce chemin parcouru ensemble jusqu'à Limoges. J'espère que tes nouvelles aventures au bout du monde te raviront. Tu seras toujours le bienvenu dans ce lit qui grince !

A Valérie, merci pour tes conseils en plantations et en thèse de médecine. Puissent les nombreuses randonnées à venir te combler.

A Anthony, mon tendre amoureux, mon Poète, mon externe de qualité. Merci pour ta patience, tes conseils, tes relectures, tes câlins et toute la paperasse que tu as pu remplir pour moi. Merci d'être resté jusqu'à 20h les soirs d'HDJ et d'être allé chercher une part de tarte à l'interne. Tu vis également une période importante, sache j'ai confiance en toi et que je serai là pour toi quoi qu'il arrive. Toujours. On y va ? On y va ? On y va ?

A Sapphô, lapine démoniaque qui se transforme les nuits de pleine lune. Malgré quelques rapports chaotiques tu restes la plus mignonne des lapines.

A Nina, la plus jolie des petites chattes qui m'accompagne depuis 20 ans déjà. Merci pour ta douceur, ta tendresse, tes petites griffes affutées et de nous prévenir quand tu t'allonges sur le canapé.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ALD : activity of daily living

ADN : acide désoxyribonucléique

ALM : acral lentiginous melanoma

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARID : age-related immune dysfunction

BRCA2 : breast Cancer 2

CDK4 : cyclin dependent kinase 4

CDKN2A : cyclin dependent kinase inhibitor 2A

CTAP : cérébral et thoraco-abdomino-pelvien

CTLA-4 : cytotoxique-T-Lymphocyte-antigen 4 protein

FAMMM : familial atypical multiple mole melanoma

GDS : geriatric depression scale

HMB45 : human melanoma black-45

HR : hazard ratio

IADL : instrumental activities of daily living

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAG-3 : lymphocyte-activation gene 3

LMM : lentigo maligna melanoma

MAPK : mitogen-activated protein kinases

MC1R : melanocortin 1 receptor

MITF : microphthalmia-associated transcription factor

MMSE : mini-mental state examination

MNA : mini nutrition assessment

NER : nucleotide excision repair

OMS : organisation mondiale de la santé

PD1 : programmed cell death 1

POMC : proopiomélanocortine

POT1 : protection of telomeres protein 1

PTEN : phosphatase and tensin homolog

RR : risque relatif

SSM : superficial spreading melanoma

TEP-scanner : tomographie par émission de positons couplé à un scanner

TERT : telomerase reverse transcriptase

UV : ultraviolets

Table des matières

Introduction	23
I. Notions fondamentales	24
I.1. Mélanome	24
I.1.1. Définition et épidémiologie	24
I.1.2. Physiopathologie	25
I.1.3. Facteurs de risque	29
I.1.4. Diagnostic	32
I.1.4.1. <i>Présentation clinique et dermoscopie</i>	32
I.1.4.2. <i>Histopathologie</i>	37
I.1.5. Bilan initial	38
I.1.5.1. <i>Imagerie</i>	38
I.1.5.2. <i>Ganglion sentinelle</i>	38
I.1.5.3. <i>Classification du mélanome</i>	39
I.1.5.4. <i>Bilan génétique</i>	40
I.1.6. Moyens thérapeutiques	40
I.1.6.1. <i>Chirurgie</i>	40
I.1.6.2. <i>Immunothérapie</i>	41
I.1.6.3. <i>Thérapie ciblée</i>	42
I.1.6.4. <i>Chimiothérapie</i>	43
I.1.6.5. <i>Radiothérapie</i>	43
I.1.6.6. <i>Recommandations thérapeutiques concernant l'immunothérapie et la thérapie ciblée</i>	44
I.1.6.7. <i>Perspectives thérapeutiques et de suivi</i>	45
I.1.7. Suivi	47
I.2. Personne âgée	48
I.2.1. Définitions et démographie	48
I.2.1.1. <i>Personne âgée</i>	48
I.2.1.2. <i>Vieillesse et vulnérabilité</i>	49
I.2.2. Fragilité	50
I.2.3. Evaluation gériatrique standardisée	51
I.2.4. Cancer et personne âgée	52
I.2.5. Mélanome et personne âgée : épidémiologie	53
I.2.6. Immunothérapie et personne âgée	54
I.2.7. Thérapie ciblée et personne âgée	55
II. Etude	56
II.1. Objectifs de l'étude	56
II.1.1. Critère de jugement principal	56
II.1.2. Critères de jugement secondaires	56
II.2. Matériel et méthodes	57
II.2.1. Design de l'étude	57
II.2.2. Population	57
II.2.3. Analyses statistiques	58
III. Résultats	59
III.1. Caractéristiques de la population d'étude	59
III.2. Bilan d'extension réalisé au diagnostic	60

III.3. Traitement.....	61
III.4. Survenue d'effets indésirables	63
III.5. Evolution	64
III.6. Situation géographique des malades et stade du mélanome au diagnostic.....	65
III.7. Analyse multivariée	66
III.8. Enquête de pratique.....	66
IV. Discussion	72
IV.1. Analyse des principaux résultats	72
IV.1.1. Critère de jugement principal.....	72
IV.1.2. Critères de jugement secondaires	75
IV.2. Intérêts et limites de l'étude	79
IV.3. Perspectives	80
Conclusion	81
Références bibliographiques	82
Annexes	95
Serment d'Hippocrate.....	98

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic du mélanome pour différents âges</i>	25
<i>Figure 2 : Mélanocytes au sein de l'épiderme entourés de kératinocytes, formant des mélanosomes, les unités fonctionnelles</i>	26
<i>Figure 3 : Schéma simplifié de la mélanogénèse. TYR : tyrosinase ; TRP1 et 2 : tyrosine-related protein 1 et 2 (19)</i>	26
<i>Figure 4 : Les différents UV</i>	27
<i>Figure 5 : Voie de signalisation BRAF</i>	29
<i>Figure 6 : Facteurs de risque du mélanome cutané</i>	32
<i>Figure 7 : Critères ABCDE</i>	33
<i>Figure 8 : SMM</i>	34
<i>Figure 9 : SSM en dermoscopie</i>	34
<i>Figure 10 : Mélanome nodulaire achromique</i>	35
<i>Figure 11 : Mélanome de Dubreuilh (51)</i>	35
<i>Figure 12 : Mélanome unguéal (53)</i>	36
<i>Figure 13 : Mélanome muqueux oral (54)</i>	36
<i>Figure 14 : Aspect histologique d'un mélanome superficiel extensif.</i>	37
<i>Figure 15 : Classification AJCC 8ème édition, 2018</i>	39
<i>Figure 16 : Algorithme proposé pour la prise en charge des mélanomes de stade IV selon les recommandations européennes de 2022 ; la priorité de traitement doit être lue de gauche à droite. Un algorithme complet n'a pas encore été établi vu les nombreuses études récentes et en cours. (63)</i>	45
<i>Figure 17 : Proposition de schéma de suivi de mélanome en fonction du stade (13)</i>	47
<i>Figure 18 : Évolutions passée et future de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050 (100)</i>	48
<i>Figure 19 : Modèle de décompensation gériatrique 1 + 2 + 3 dit de Bouchon. 1 : vieillissement physiologique. 2 : facteurs favorisants ou prédisposants. 3 : facteurs précipitants, déclenchants ou de décompensation.</i>	49
<i>Figure 20 : Vulnérabilité des personnes âgées fragiles à un changement soudain de l'état de santé après un évènement stressant mineur</i>	50
<i>Figure 21 : Algorithme décisionnel en oncogériatrie selon Balducci et Extermann</i>	52
<i>Figure 22 : Incidence du mélanome cutané aux Etats-Unis, en Australie et en Europe entre 1988 et 2002. Taux standardisés sur la population mondiale. (124)</i>	54
<i>Figure 23 : Quel bilan d'imagerie au diagnostic proposez-vous ?</i>	66
<i>Figure 24 : Vous proposez la réalisation du ganglion sentinelle selon les recommandations ESMO de 2022 chez des malades non métastatiques d'emblée âgés de ...</i>	67

<i>Figure 25 : Proposez-vous un traitement adjuvant chez des malades > 80 ans ayant eu un ganglion sentinelle positif ou ayant eu une métastase réséquée ?</i>	<i>67</i>
<i>Figure 26 : Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente, chez un malade > 80 ans muté BRAF, vous proposez préférentiellement, en adjuvant</i>	<i>68</i>
<i>Figure 27 : Proposez-vous un traitement au stade métastatique en 1ère ligne ?.....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 28 : Chez un malade > 80 ans muté BRAF, proposez-vous préférentiellement au stade métastatique en 1ère ligne</i>	<i>69</i>
<i>Figure 29 : Proposez-vous un traitement en cas de rechute, et préférentiellement le(s)quel(s) ?.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 30 : Demandez-vous un avis onco-gériatrique pour vos malades > 80 ans ?</i>	<i>70</i>
<i>Figure 31 : Demandez-vous un avis des nutritionnistes pour vos malades > 80 ans ?</i>	<i>70</i>
<i>Figure 32 : Dans votre pratique de prise en charge du mélanome, estimez-vous que la proportion de malades > 80 ans occupe une place ... (1 = peu importante ; 5 = très importante).....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 33 : Estimez-vous que votre prise en charge du mélanome chez les malades > 80 ans est différente de celle des patients de < 80 ans ? (1 : pas du tout d'accord ; 5 : tout à fait d'accord)</i>	<i>71</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, histologiques et socio-démographiques de la population d'étude</i>	59
<i>Tableau 2 : Bilan d'imagerie réalisé au diagnostic.</i>	61
<i>Tableau 3 : Traitements et motifs de leur arrêt</i>	62
<i>Tableau 4 : Survenue d'effets indésirables</i>	63
<i>Tableau 5 : Evolution à 1 an, 2 ans et 3 ans du diagnostic</i>	64
<i>Tableau 6 : Localisation géographique des malades et indice de Breslow du mélanome</i>	65
<i>Tableau 7 : Localisation géographique des malades et stade du mélanome au diagnostic</i> ..	65
<i>Tableau 8 : Analyse multivariée</i>	66

Introduction

Le mélanome constitue un problème majeur de santé publique.

Il représente 10% de l'ensemble des cancers cutanés, le 9^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme et le 11^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme. Il s'agit d'un cancer cutané agressif au fort potentiel métastatique, grevant fortement le pronostic en cas d'atteinte à distance avec une survie de 15% au stade métastatique. (1)

La prise en charge des malades a néanmoins connu une véritable révolution à partir de 2016 avec l'autorisation de mise sur le marché en France du Nivolumab, première immunothérapie indiquée dans le traitement de première ligne du mélanome métastatique, et avec la mise sur le marché du Tafinlar-Mekinist, association de deux thérapies ciblées, dont l'efficacité était bien plus probante que celle des thérapeutiques précédentes, la chimiothérapie et l'interféron alpha. Dans les années suivantes, les indications de traitement se sont étendues aux situations adjuvantes, permettant une intervention plus précoce voire préventive. Aujourd'hui, d'autres immunothérapies sont en cours d'étude comme le Relatlimab (2), et certaines ont très récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché pour les stades IIb et IIc. (3)

Le vieillissement de la population représente également une préoccupation importante de santé publique.

Au 1^{er} janvier 2020, plus de 20% de la population française totale avait plus de 65 ans, et ce chiffre est en constante augmentation. (4) La région Nouvelle-Aquitaine est particulièrement concernée, la proportion de sujets âgés étant de 10 points supérieure à la moyenne nationale. (5)

Bien que la définition d'un « sujet âgé » ne soit pas clairement établie, le malade âgé peut relever d'une prise en charge particulière du fait d'une vulnérabilité induite par le vieillissement, qui peut être physiologique ou pathologique selon le parcours de vie. Du fait de mécanismes physiologiques altérés par les années, le sujet âgé est plus vulnérable face aux cancers mais également à leurs traitements, souvent pourvoyeurs d'effets indésirables.

La prise en charge du mélanome chez la personne âgée peut ainsi s'avérer complexe, soulevant des questions de tolérance des traitements, de balance bénéfico-risque et de suivi. La littérature dans ce domaine n'abonde pas et il n'existe pas de recommandations ou d'algorithme spécifique au malade âgé.

L'étude PRICHAME80 vise à évaluer la prise en charge au CHU de Limoges du mélanome chez les sujets âgés de 80 ans ou plus et à la comparer à celle des sujets plus jeunes. La seconde partie de ce travail est une enquête de pratique parmi les différents CHU français concernant leurs habitudes de prise en charge du mélanome chez les sujets âgés, afin d'évaluer les tendances nationales.

I. Notions fondamentales

I.1. Mélanome

I.1.1. Définition et épidémiologie

Les premières mentions de mélanome apparaissent dans les écrits d'Hippocrate datant du V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. Son nom dérive du grec *melas* signifiant « sombre » et *oma* signifiant « tumeur ». Son origine est millénaire puisque des atteintes métastatiques de mélanome ont été découvertes chez des momies précolombiennes vieilles de 2400 ans avant Jésus-Christ. (6)

Le mélanome est un cancer de la peau développé aux dépens des mélanocytes, il représente environ 4% de l'ensemble des cancers incidents et 10% des cancers de la peau en France métropolitaine. On recensait 15500 nouveaux cas en 2018 (7900 hommes et 7600 femmes) et 1800 décès (1040 hommes et 840 femmes), soit 1,2% des décès par cancer, tous sexes confondus. (1)

Concernant les populations hispaniques, noires et asiatiques, on dénombre une incidence annuelle pour 100 000 de respectivement 4, 1 et 1, contre environ 26 pour les populations blanches non hispaniques (7) (3-5/100 000 dans les pays méditerranéens, 12-35/10 000 dans les pays nordiques) (8). Bien que l'incidence soit inférieure, il semble que ces populations développent plus fréquemment des métastases régionales ou à distance. (7) L'incidence peut atteindre plus de 50 cas par 100 000 habitants en Australie et en Nouvelle-Zélande. (8)

Il s'agit d'un cancer dont l'incidence est croissante dans le monde (9) y compris en France métropolitaine : le taux d'incidence standardisé chez l'homme entre 1980 et 2012 a augmenté de 4,7% par an et de 3,2% chez la femme. Cette augmentation semble toutefois moins marquée à partir de 2005. (10) L'incidence est maximale à 65 ans. (8)

Une étude française réalisée entre 1989 et 2018 mettait en évidence une survie à 5 ans de 93% tous sexes confondus, ce qui fait du mélanome dans son ensemble un cancer de pronostic favorable. (11) Ceci est vrai quand le mélanome est diagnostiqué à un stade précoce, où sa simple exérèse peut suffire à une rémission complète. Le pronostic devient très péjoratif lorsqu'il est métastatique. Néanmoins, les récentes avancées thérapeutiques ont permis une amélioration considérable de la survie globale, alors que la médiane de survie était de 6 à 10 mois seulement avant 2011. (12) Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on peut citer le sexe masculin, un âge élevé et une localisation tumorale primitive sur la tête, le cou ou le tronc. (13)

Après 60 ans, la survie à 5 ans diminue avec l'âge au diagnostic chez les deux sexes (diminution de 7 points de pourcentage entre les personnes de 60 ans et celles de 80 ans). Cependant, on observe entre 1990 et 2015 une amélioration de la survie à 5 ans qui est encore plus marquée chez les malades âgés et notamment ceux de plus de 80 ans (19 points de pourcentage en plus). (11) Ceci peut être en lien avec des diagnostics posés plus précocement et à une meilleure sensibilisation sur l'auto-dépistage et les dangers d'une photo-exposition à outrance. Néanmoins, cette étude ne reflète pas encore les bénéfices attendus liés à l'arrivée

des nouveaux traitements, à savoir l'immunothérapie et la thérapie ciblée, qui ont été plus largement utilisés à partir de 2015.

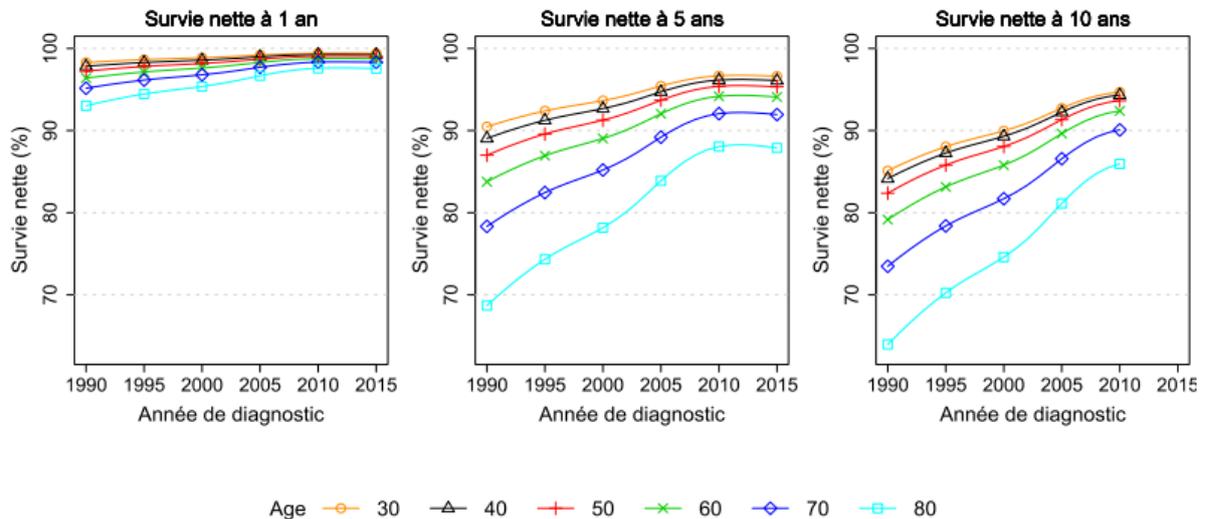


Figure 1 : Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic du mélanome pour différents âges

I.1.2. Physiopathologie

Le mélanome résulte de la prolifération anarchique des mélanocytes, les cellules productrices de mélanine.

Ce phénomène résulte entre autres d'interactions avec l'environnement et notamment à l'exposition aux ultraviolets (UV), qui semble être le facteur de risque principal. (14)

- Le mélanocyte

Le mélanocyte est une cellule dendritique issue du neurectoderme. Son précurseur, le mélanoblaste, est originaire de la crête neurale. Après la fermeture du tube neural, les mélanoblastes migrent de manière diffuse suivant les lignes de Blaschko. (15) (16) Des anomalies de migration sont à l'origine de troubles pigmentaires suivant ces lignes (incontinentia pigmenti, hypomélanose de Ito, vitiligo segmentaire ...).

Les mélanocytes se situent dans la couche basale de l'épiderme, dans les follicules pileux au niveau de l'infundibulum et du sommet des papilles dermiques, mais aussi dans les yeux au niveau de l'iris et de la choroïde.

Ils sont disposés de manière régulière et forment des unités épidermiques de mélanisation. Ce sont les unités fonctionnelles produisant la mélanine : il s'agit, schématiquement, d'un mélanocyte entouré de 30 à 40 kératinocytes. (17)

A l'intérieur des mélanocytes se situent les mélanosomes, des organites intracellulaires produisant la mélanine. Cette dernière est ensuite transférée aux kératinocytes avoisinants au sein de l'unité épidermique de mélanisation. Ce phénomène est à l'origine de la couleur de la peau, des yeux et des cheveux. Quant au phototype, il est déterminé par le type de pigment

synthétisé et les caractéristiques des mélanosomes, et non pas par le nombre de mélanocytes. (18)

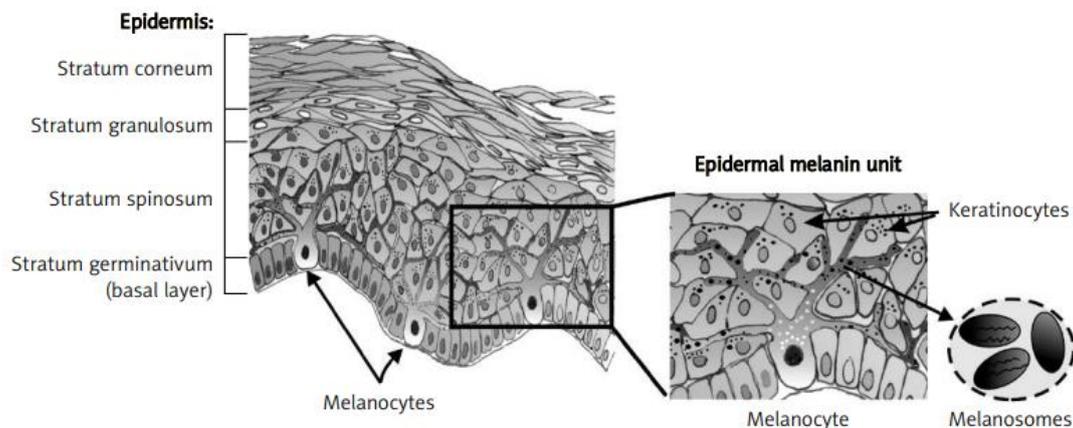


Figure 2 : Mélanocytes au sein de l'épiderme entourés de kératinocytes, formant des mélanosomes, les unités fonctionnelles

• La mélanogénèse

Il existe deux types de mélanines : les eumélanines, de couleur brune ou noire et absorbant efficacement la lumière, et les phéomélanines qui sont jaunes-orangées. Ces mélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (ou L-dopa) puis en dopaquinone, par l'action de la tyrosinase. La dopaquinone peut ensuite être impliquée dans deux voies différentes selon les enzymes concernées, et finalement produire de l'eumélanine ou de la phéomélanine.

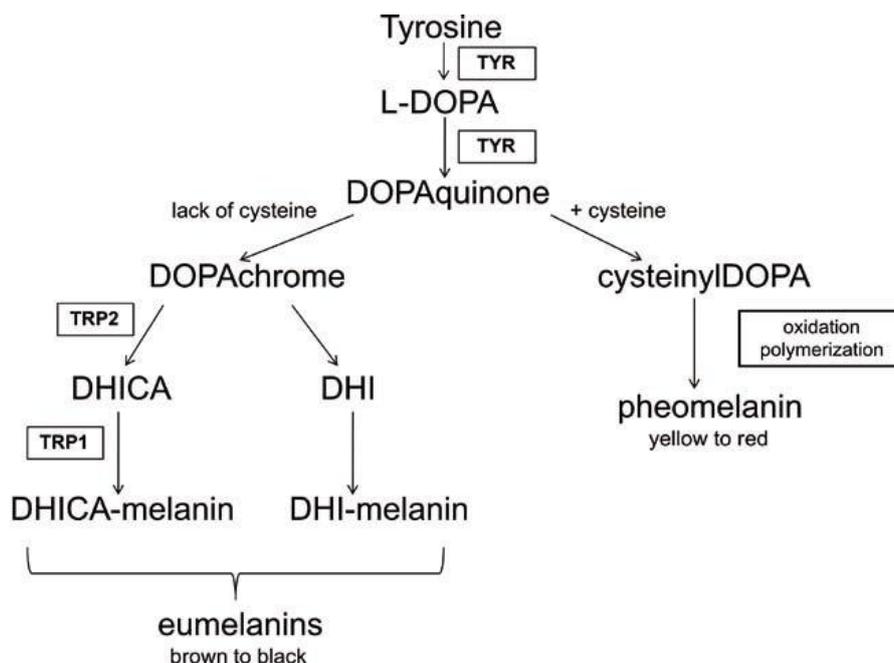


Figure 3 : Schéma simplifié de la mélanogénèse. TYR : tyrosinase ; TRP1 et 2 : tyrosine-related protein 1 et 2 (19)

Le bronzage correspond à une augmentation de la synthèse de mélanine sous l'effet des UV. Il exerce un rôle photoprotecteur pour l'ADN par absorption de plus de 90% des UV ayant passé la couche cornée. Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur mille fois supérieur à celui des phéomélanines. (20)

La pigmentation réactionnelle qu'est le bronzage résulte de deux réponses différentes :

- Une réponse immédiate, la pigmentation persiste quelques jours seulement. Elle n'est pas liée à une augmentation de la mélanogénèse mais simplement à des mécanismes d'oxydation et de redistribution des mélanosomes.

- Une réponse tardive, plus durable et cette fois liée à une augmentation de la mélanogénèse. Cette dernière est liée à une cascade de signalisations, dont l'augmentation d'expression de :

- MITF (*Microphthalmia-associated transcription factor*), un régulateur majeur de la transcription de la pigmentation.
- MC1R (*MelanoCortin 1 Receptor*), à l'origine de la couleur de la peau, des cheveux et du bronzage. (21) En effet, MC1R détermine le ratio entre eumélanine et phéomélanine, responsable du phototype. Elle permet aussi une augmentation du système de réparation de l'ADN et une meilleure résistance à l'oxydation. (22)

• UV et carcinogénèse

L'exposition aux UV serait la cause de 65% des mélanomes et de 90% des cancers cutanés non mélaniques. (22) Concernant les mélanomes, il s'agit surtout des surexpositions ponctuelles. (23)

Les UV sont divisés en UVA, UVB et UVC : (22) (24)

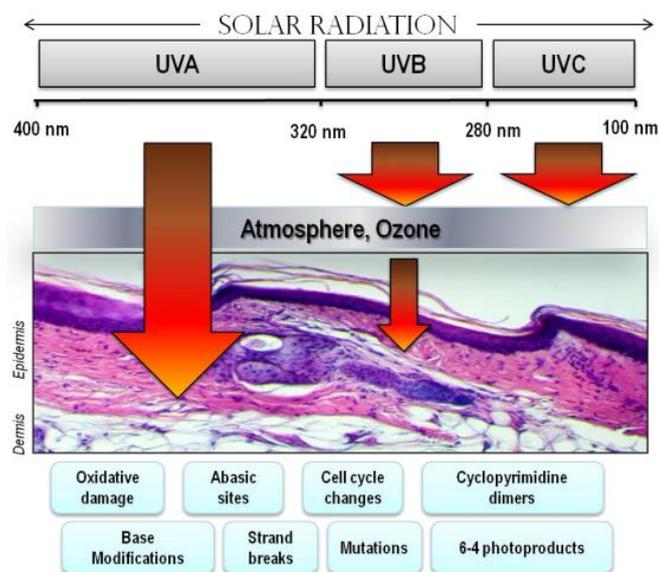


Figure 4 : Les différents UV

- Les UVA représentent 95% du rayonnement atteignant la Terre. Ils ont la longueur d'onde la plus grande (315-400 nm), donc une énergie plus faible. Néanmoins, les UVA sont ceux qui pénètrent le plus profondément dans la peau.

- Les UVB représentent 5% du rayonnement atteignant la Terre, car ils sont majoritairement absorbés par l'atmosphère. Leur longueur d'onde et leur énergie sont intermédiaires. Ils sont en grande partie absorbés par l'épiderme et très peu atteignent le derme.
- Les UVC ont la longueur d'onde la plus courte (100-280 nm) donc la plus grande énergie, mais ne traversent quasiment pas la couche d'ozone et leur présence est considérée comme négligeable.

Après avoir passé la barrière cutanée, les UVA et les UVB altèrent l'ADN en formant des dimères et des radicaux libres, ce qui favorise l'apoptose, les mutations et la prolifération anarchique des cellules. (20)

Afin de lutter contre ces effets, la couche cornée et les mélanocytes absorbent une partie des UV. Il existe également des systèmes de réparation de l'ADN dont la protéine p53 est le fer de lance, permettant l'induction de NER (*nucleotide excision repair*). p53 permet également de déclencher l'apoptose de la cellule si les lésions sont trop importantes. (25)

Ces systèmes sont parfois mis en défaut, à l'origine de proliférations cancéreuses qui font le lit des mélanomes. On peut notamment citer :

- Une mutation activatrice de CDK4 ou de CDKN2A, qui sont des régulateurs majeurs du cycle cellulaire.
- Une mutation inactivatrice de PTEN, qui est un gène suppresseur de tumeur.
- Une mutation perte de fonction de p53, mettant en défaut le système de régulation du cycle cellulaire ce qui est à l'origine d'une résistance des cellules à l'apoptose. (23)
- Une mutation perte de fonction de MC1R (variant RHC : *red hair color*), dont le rôle physiologique est d'augmenter la mélanogénèse. Son effet pathogène serait moindre. (22)
- Mutation de BRAF, de cKIT et de NRAS.

- Mutation de BRAF

BRAF est un gène situé sur le chromosome 7 encodant la protéine BRAF qui fait partie de la voie des MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*). Il s'agit d'une voie majeure du cycle cellulaire comprenant l'activation de MEK et ERK, BRAF est donc proto-oncogène. En revanche, il ne peut à lui seul être à l'origine d'un mélanome ; d'autres mutations sont nécessaires pour aboutir à la carcinogénèse. (26)

Sa mutation est présente chez 40 à 50% des mélanomes métastatiques. Elle est activatrice, provoquant une activation continue des kinases. Elle à l'origine de mélanomes plus agressifs que ceux ne présentant pas de mutation mais permet l'emploi de la thérapie ciblée, ciblant BRAF et MEK.

La mutation V600E (valine remplacée par l'acide glutamique) est mise en évidence chez près de 50% des mélanomes, il s'agit de la mutation la plus fréquente (80 à 90% des mutations V600). (27) Il existe également la mutation V600K (valine remplacée par une lysine) qui représente 10 à 20% des mutations BRAF V600. Elle serait à l'origine de mélanomes plus agressifs que les mélanomes BRAF V600E. Enfin, on décèle environ 11% de mutations BRAF non-V600 parmi les mélanomes. (28)

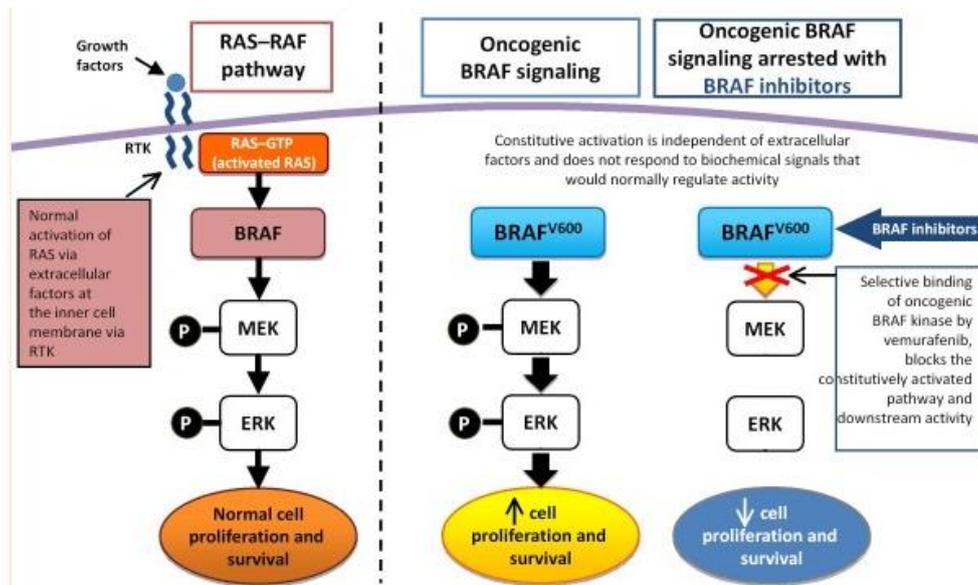


Figure 5 : Voie de signalisation BRAF

- Mutation de c-KIT

c-KIT ou CD117 est un récepteur de tyrosine kinase jouant un rôle dans la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire. Il est encodé par un proto-oncogène dont la mutation activatrice est à l'origine d'une prolifération cellulaire anarchique liée à une activité tyrosine kinase continue.

Cette mutation est recensée chez environ 3% des mélanomes avec une prévalence plus élevée pour les localisations acrales (36%) ou muqueuses (39%). (29)

Il est possible de cibler cette mutation par un inhibiteur de tyrosine kinase (Imatinib).

- Mutation de NRAS

Cette mutation a été décrite en 1984, il s'agissait de la première mutation identifiée dans le mélanome. NRAS est un proto-oncogène impliqué dans le cycle cellulaire ; sa mutation est activatrice. Elle est identifiée dans 20% des cas. Sa présence induit un mélanome plus agressif avec une épaisseur tumorale plus élevée, un index mitotique plus haut et des atteintes ganglionnaires plus fréquentes. Il n'existe pas encore de thérapeutique spécifique visant à cibler cette mutation. (30)

Il est recommandé de rechercher la mutation BRAF chez les malades atteints de mélanome de stade III ou IV, et si possible les mutations c-KIT et NRAS. Elles peuvent également être recherchées en cas de mélanome de stade IIb ou IIc, qui sont à fort risque de récurrence. (13)

I.1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de mélanome sont génétiques, épigénétiques ou environnementaux.

a) Antécédent personnel ou familial de cancer cutané

Un antécédent personnel de cancer cutané, mélanique ou non, prédispose à la survenue d'un mélanome : le risque relatif est multiplié par trois.

Lorsqu'il existe un antécédent familial de mélanome, le risque relatif est multiplié par 1,74. Environ 10% des patients ayant un mélanome ont un antécédent familial. (31)

b) Mutations

Il existe nombre de mutations favorisant la survenue d'un mélanome, sporadiques ou héréditaires : CDKN2A, CDK4, TERT, POT1, MC1R, MITF, BRCA2. Ces mutations concernent majoritairement des gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN ou dans la régulation du cycle cellulaire. (32)

c) Syndrome des mélanomes atypiques multiples familiaux, ou FAMMM (Familial atypical multiple mole melanoma)

Les critères de ce syndrome sont mal définis. Selon le consensus du *National Institutes of Health* en 1992, on retient :

- La survenue d'au moins un mélanome chez un des apparentés au premier ou deuxième degré
- Un grand nombre de nævi (plus de cinquante), dont certains sont atypiques, souvent de grande taille
- Nævi présentant certains critères histologiques (fibrose sous-épidermique, hyperplasie mélanocytaire avec des mélanocytes en fuseau ou épithélioïdes, agrégation en nids de taille variable, infiltration lymphocytaire, ...) (33)

Les malades atteints de ce syndrome sont plus à risque de développer un mélanome, et ce à des localisations plus atypiques (cuir chevelu, muqueuses ...). Des études prospectives ont estimé que le risque cumulé de mélanome chez des individus entre 10 et 50 ans était de 49%. (34)

d) Syndrome BAP1

Ce syndrome autosomique dominant entraîne un sursurrisque de mélanome de l'uvée et de mésothéliome, et plus rarement de mélanome cutané. On note aussi une augmentation du risque de survenue de cancer du rein, de la vessie, du cerveau et des tissus mous.

Ce syndrome est dû à des mutations du gène BAP1, un gène suppresseur de tumeur. (32)

e) Naevus géant congénital

Un naevus géant congénital, défini par un grand axe de plus de 40 cm, est à risque d'apparition d'un mélanome, la plupart du temps sous forme d'un nodule profond au sein de la lésion. Le risque cumulé à 5 ans est estimé à 5,7%. (35)

f) Phototype

Les sujets de phototype clair (carnation claire, taches de rousseur, yeux bleus, verts ou gris, cheveux blonds ou roux) présentent une sensibilité au soleil majorée et donc une propension plus importante à avoir des coups de soleil plutôt que de bronzer. Les sujets de phototype I ou II selon Fitzpatrick ont 2,9 fois plus de risque de développer un mélanome que les phototypes plus foncés. (36)

g) Exposition aux UV

En 1992, l'exposition aux UV a été classée comme carcinogène par le Centre International de Recherche sur le Cancer. Une mise à jour en 2009 ajoute le bronzage artificiel et une autre en 2012 les UV liés à la soudure.

La survenue d'un mélanome est plutôt liée aux expositions solaires intermittentes mais intenses (coups de soleil). (37) L'augmentation du risque est dû aux dommages de l'ADN causés par les UV, à l'origine de mutations et de proliférations cellulaires anarchiques.

Une méta-analyse de 2004 montrait un RR à 1,61 en faveur de la survenue d'un mélanome chez les sujets ayant eu des expositions solaires excessives et intermittentes au cours de leur vie (vacances au soleil, sports d'extérieur, bains de mer ...). Une forte association a été mise en évidence chez les sujets ayant eu des coups de soleil au cours de leur vie avec un RR à 2,03. (38)

Concernant les UV artificiels, une étude datant de 2007 a observé que l'utilisation de cabines à UV avant l'âge de 35 ans augmentait le risque de mélanome de 75%, et ce d'autant plus que la fréquence d'utilisation était élevée. (39)

h) Obésité

Obésité et mélanome ne semblent pas directement en rapport mais liés par un troisième facteur, la proopiomélanocortine (POMC), précurseur protéique permettant la synthèse à la fois de mélanine mais aussi d'hormones régulant la faim. Une mutation inactivatrice est donc à l'origine d'une photoprotection moindre par défaut de mélanogénèse, et d'un surpoids en lien avec une dérégulation de la sensation de faim.

De plus, il existe chez les patients en surpoids une augmentation de la leptine. Elle est à l'origine d'une action pro-inflammatoire pouvant favoriser l'émergence de cellules cancéreuses. (40)

i) Alcool

L'augmentation du risque est d'abord liée à un facteur comportemental. Une étude transversale montrait une surface d'héliodermie plus élevée chez les alcooliques chroniques par rapport à la population générale (42% vs 24%, $p = 0,001$). (41)

Il existe aussi un risque en lien avec l'effet toxique de l'éthanol qui favorise le stress oxydatif, les dommages de l'ADN, l'inflammation et l'angiogenèse, créant un micro-environnement favorable à l'émergence de cellules tumorales. (42)

j) Immunodépression

L'immunodépression favorise la survenue de cancers dont les mélanomes car la surveillance immunitaire et les défenses de l'organisme sont abaissées, menant à l'accumulation de dommages cellulaires. Le risque de survenue d'un mélanome chez un malade transplanté est 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale du fait de l'immunodépression acquise. (31) Le pronostic semble également plus péjoratif chez cette population, indépendamment du Breslow. (43)

k) Statut socio-économique

Une situation sociale et économique précaire est associée à un diagnostic de mélanome plus tardif et donc potentiellement à un pronostic plus réservé. (44) Plusieurs raisons peuvent être identifiées : un recours aux soins plus tardif, une difficulté d'accès aux soins pour des raisons pécuniaires ou géographiques, une prévention moins efficace.

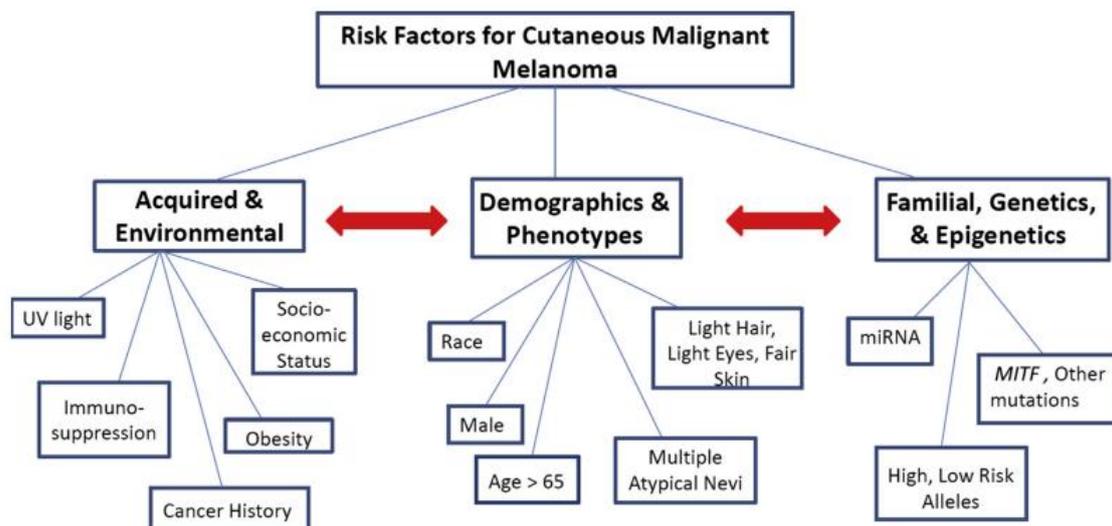


Figure 6 : Facteurs de risque du mélanome cutané

I.1.4. Diagnostic

I.1.4.1. Présentation clinique et dermoscopie

La suspicion d'un mélanome est avant tout clinique. Il existe deux règles d'aide au diagnostic clinique, pouvant être utilisées par le praticien mais aussi le patient dans le cadre d'un auto-dépistage :

- Règle ABCDE (45)

- A pour Asymétrie.

- B pour Bords irréguliers.
- C pour Couleur inhomogène.
- D pour Diamètre supérieur à 6 mm (critère non spécifique).
- E pour Evolution récente (modification de taille, de forme, de couleur, de relief). Ce critère est considéré comme étant le plus important.



Figure 7 : Critères ABCDE

- Règle du vilain petit canard

Il s'agit d'une approche comparative prenant en compte l'aspect de l'ensemble des nævi chez un même sujet. Un naevus d'aspect discordant par rapport aux autres peut faire évoquer une lésion maligne.

On retient quatre grandes catégories anatomocliniques de mélanome, et deux types bien plus rares et un peu à part :

a) Mélanome superficiel extensif (Superficial Spreading Melanoma, SSM).

Il s'agit du mélanome le plus fréquent, représentant 60 à 70% des mélanomes. Il est situé préférentiellement sur le tronc chez l'homme et sur les jambes chez la femme. Le plus souvent, la tumeur survient de novo. Elle est maculeuse ou papuleuse, asymétrique, irrégulière, de couleur inhomogène. Elle peut s'élargir au cours du temps puis devenir nodulaire, ce qui

illustre sur le plan histologique sa prolifération initialement intra-épidermique (croissance horizontale) puis dermique (croissance horizontale). (46)



Figure 8 : SMM

En dermoscopie, on peut identifier des globules bruns ou des pseudopodes périphériques, une réticulation atypique, une voile gris bleuté, des lignes blanches brillantes, une dépigmentation pseudo-cicatricielle, une hyperpigmentation périphérique, des vaisseaux atypiques. (47)



Figure 9 : SSM en dermoscopie

b) Mélanome nodulaire

C'est la deuxième forme la plus fréquente. Il n'y a pas de phase d'extension horizontale initiale, elle est directement verticale ; il est donc généralement diagnostiqué à un stade plus avancé, lorsque la tumeur est déjà épaisse. (48) Ce mélanome se présente sous la forme d'un nodule noir ou bleuté, plus rarement rouge ou rosé ; il est alors qualifié d'achromique. La lésion peut s'ulcérer et saigner.

En dermoscopie, on n'observe pas de patron dermoscopique habituel de lésion pigmentée mélanocytaire (réticulaire, globulaire, homogène, étoilé ...). On met en évidence l'association désordonnée et asymétrique de taches bleues, brunes ou noires, arrondies ou ovalaires, à contours flous, juxtaposées et superposées, de couleur, de taille et de contours irréguliers. Il existe également des images vasculaires atypiques, des zones d'ulcération et de dépigmentation cicatricielle. (47)



Figure 10 : Mélanome nodulaire achromique

c) Mélanome de Dubreuilh (*Lentigo Maligna Melanoma : LMM*)

Ce mélanome représente environ 9% des mélanomes. (49) Il survient classiquement chez les sujets de plus de 60 ans sur des zones photo-exposées de façon chronique (principalement le visage). Son évolution est longue, horizontale pendant plusieurs années avant de devenir invasive.

A l'examen clinique, on peut observer une macule brune asymétrique, irrégulière, inhomogène. L'extension sur le plan histologique dépasse parfois la lésion clinique, ce qui peut conduire à une exérèse incomplète. D'autres lésions sont souvent associées, comme une élastose ou une atrophie cutanée, signes d'une photo-exposition importante et prolongée.

En dermoscopie, le processus d'invasion se traduit par une atteinte progressive des structures folliculaires. Ces dernières s'obscurcissent progressivement jusqu'à disparaître totalement. On peut alors voir des images de poils « sortant de nulle part ». (50)



Figure 11 : Mélanome de Dubreuilh (51)

d) Mélanome acral lentigineux (*Acral Lentiginous Melanoma : ALM*)

Ce mélanome est plus rare chez les caucasiens mais le plus commun chez les phototypes foncés (60 à 70% des mélanomes). (52) Il s'agit d'une macule pigmentée et irrégulière, située sur les paumes, les plantes, les doigts, dans ou autour de l'ongle. Lorsque la lésion est sur

l'ongle, il existe une mélanonychie hétérochrome s'étendant jusqu'au repli unguéal. Lorsqu'elle est évoluée, la lésion peut être nodulaire, ulcérée, détruisant la tablette unguéale.

En cas de mélanome unguéal, on observe en dermoscopie un fond brun, des bandes longitudinales de couleur et d'épaisseur variables, une irrégularité des espaces entre les bandes et une visibilité de la pigmentation à travers la cuticule (faux signe de Hutchinson). (47)



Figure 12 : Mélanome unguéal (53)

e) Mélanome des muqueuses et mélanome de l'uvée

Le mélanome des muqueuses est bien plus rare que le mélanome cutané. Il peut atteindre toutes les muqueuses, y compris l'appareil digestif et l'appareil urinaire. Il est découvert plus tardivement du fait de sa localisation peu visible et de la fréquence des formes achromiques. Le traitement est plus difficile et le pronostic péjoratif. (49)

A l'examen dermoscopique, on peut voir un patron multicomposé avec une polychromie, un voile gris-bleu maculeux ou papuleux, des zones de dépigmentation pseudo-cicatricielle, des zones sans structure hyperpigmentées de répartition asymétrique, des ulcérations, une dépigmentation réticulée. (47)



Figure 13 : Mélanome muqueux oral (54)

Le mélanome de l'uvée est la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente chez l'adulte, mais ne représente tout au plus que 5% de l'ensemble des mélanomes. Sa survenue, à l'inverse des autres types de mélanomes, ne semble pas liée à la photo-exposition. La dissémination étant hématogène et non lymphatique, les métastases sont en premier lieu hépatiques dans 90% des cas. Les recommandations de traitement diffèrent de celles des mélanomes cutanés, et incluent la protonthérapie et/ou l'énucléation. Le pronostic est sombre. (55) (56)

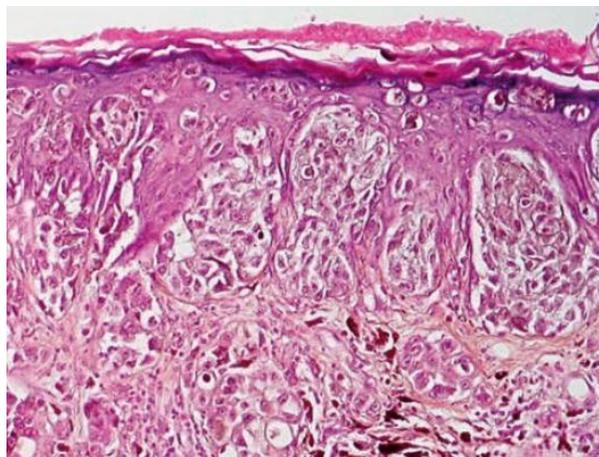
1.1.4.2. Histopathologie

La suspicion clinique d'un mélanome doit mener à son exérèse avec des marges de 1 à 3 mm ou sans marges. Une biopsie risquerait d'être à l'origine d'une erreur de diagnostic ou de sous-estimer l'épaisseur de la tumeur ; elle n'est envisageable que si la lésion est particulièrement étendue et que son exérèse serait délabrante. Néanmoins, la biopsie ou l'exérèse incomplète d'un mélanome ne semble pas aggraver le pronostic. (57)

A l'examen histologique du mélanome superficiel extensif, on peut noter une prolifération de cellules mélanocytaires atypiques infiltrant tout l'épiderme, y compris les annexes superficielles. Les mélanocytes peuvent être regroupés en thèques irrégulières migrant de façon anarchique à la partie superficielle de l'épiderme. Il existe également un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Lorsque l'extension est verticale (mélanome nodulaire, SSM avancé), les mélanocytes envahissent le derme superficiel puis profond, ainsi que l'hypoderme. (58) (59) Dans le cas d'un mélanome in situ, la tumeur est confinée à l'épiderme, elle est considérée comme une forme précédant le mélanome invasif.

L'immunohistochimie met en évidence la positivité de plusieurs marqueurs dont le plus sensible est la protéine S100 ; son association avec un autre marqueur comme Melan-A, tyrosinase ou HMB45 paraît suffisante pour affirmer le diagnostic histopathologique de mélanome. (60)

Il existe de façon rare des phénomènes de régression où les mélanocytes tumoraux disparaissent de façon spontanée, laissant uniquement des mélanophages et une fibrose. (53) Ce mécanisme peut expliquer des cas de mélanome de primitif inconnu.



*Figure 14 : Aspect histologique d'un mélanome superficiel extensif.
Ascension intra-épidermique de cellules néoplasiques.*

Certains critères histologiques apparaissent de mauvais pronostic. Il s'agit de : (61) (53)

- Une épaisseur selon Breslow élevée : exprimé en millimètres, c'est l'épaisseur maximale comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la cellule maligne la plus profonde.
- La présence d'une ulcération épidermique.
- Un index mitotique élevé, exprimé en nombre de mitoses par millimètre carré. Ce critère ne fait néanmoins plus partie du TNM depuis 2018.
- La présence d'une invasion péri-vasculaire et/ou péri-nerveuse.
- La présence d'une régression.

I.1.5. Bilan initial

I.1.5.1. Imagerie

Les recommandations européennes sont en faveur de la réalisation d'une échographie ganglionnaire de l'aire de drainage et de l'aire cutanée de la tumeur primitive à partir du stade T1b. (13)

La réalisation d'une imagerie corps entier au diagnostic et sa nature dépend des pratiques. Les recommandations européennes et françaises proposent de l'effectuer à partir du stade T2c. (13) (62) Il n'y a pas de supériorité du scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (CTAP) par rapport au TEP-scanner. En revanche, l'IRM cérébrale est supérieure au scanner cérébral, mais généralement moins accessible. (13)

I.1.5.2. Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle consiste à enlever le ou les premier(s) ganglion(s) lymphatique(s) du relais lymphatique le plus proche afin de rechercher des cellules néoplasiques et ainsi détecter une micrométastase. Cette dernière est une métastase ganglionnaire occulte qui ne peut pas être détectée par la clinique ni par l'imagerie.

Deux marqueurs peuvent être utilisés : un marqueur radioactif ou du bleu patenté.

Cette technique permet de guider la prise en charge thérapeutique et doit donc être réalisée si un traitement adjuvant est envisagé. Ainsi, ce geste n'est pas applicable si le bilan initial a déjà révélé une extension loco-régionale ou à distance, ou si le malade est trop altéré pour recevoir un traitement ultérieur.

Cette procédure est recommandée pour : (63)

- Les mélanomes ayant un Breslow supérieur ou égal à 1 mm.
- Les mélanomes ayant un Breslow supérieur ou égal à 8 mm associé à un facteur de risque histologique (ulcération, ≥ 1 mitoses/mm², microsatellite ...)

En cas de positivité du ganglion sentinelle, le curage n'est pas systématique et doit être discuté au cas par cas. Il y a cependant une indication à un traitement adjuvant. (62)

1.1.5.3. Classification du mélanome

Les résultats cliniques, histopathologiques et d'imagerie permettent de classer le mélanome selon le TNM. Cette classification est pronostique et permet de guider la prise en charge thérapeutique. (64) A noter que le niveau de Clark et le nombre de mitoses par millimètre carré ont été retirés de cette classification depuis sa mise à jour en 2018.

CLASSIFICATION		8 ^E ÉDITION		8 ^E ÉDITION			DONC LE STADE EST :
T	ÉPAISSEUR (MM)	ULCÉRATION	STATUT	T	N	M	
TX	ÉPAISSEUR TUMORALE NE POUVANT ÊTRE DÉTERMINÉE						
T0	PRIMITIF INCONNU						
Tis	MÉLANOME IN SITU			Tis	NO	MO	0
T1	≤ 1,0	T1 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE	T1A	NO	MO	IA	
	< 0,8	T1A : SANS ULCÉRATION	T1B	NO	MO	IB	
	< 0,8	T1B : AVEC ULCÉRATION	T2A	NO	MO	IB	
	0,8 - 1,0	T1B : AVEC OU SANS ULCÉRATION	T2B	NO	MO	IIA	
T2	> 1,0 - 2,0	T2 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE	T3A	NO	MO	IIA	
		T2A : SANS ULCÉRATION	T3B	NO	MO	IIIB	
T3	> 2,0 - 4	T2B : AVEC ULCÉRATION	T4A	NO	MO	IIIB	
		T3 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE	T4B	NO	MO	IIC	
T4	> 4,0	T3A : SANS ULCÉRATION	TOUT T	≥ N1	MO	III	
		T3B : AVEC ULCÉRATION	TOUT T	TOUT N	M1	IV	
		T4 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE	Tis	NO	MO	0	
		T4A : SANS ULCÉRATION	T1A	NO	MO	IA	
		T4B : AVEC ULCÉRATION	T1B	NO	MO	IB	
N	No. DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	PRÉSENCE DE MÉTASTASES EN TRANSIT, SATELLITES OU MICROSATELLITES	T2A	NO	MO	IB	
			T2B	NO	MO	IIA	
NX	PAS D'ÉVALUATION DES GANGLIONS RÉGIONAUX	NON	T3A	NO	MO	IIA	
N0	0	NON	T3B	NO	MO	IIIB	
N1	1 GANGLION INFRACLINIQUE (EX. : GANGLION SENTINELLE POSITIF)	N1A : NON	T4A	NO	MO	IIIB	
	1 GANGLION CLINIQUE	N1B : NON	T4B	NO	MO	IIC	
N2	PAS DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	N1C : OUI	T1A/B - T2A	N1A	MO	IIIA	
	2 OU 3 GANGLIONS INFRACLINIQUES	N2A : NON		- N2B			
N3	2 OU 3 GANGLIONS DONT AU MOINS 1 CLINIQUE	N2B : NON	T1A/B - T2A	N1B/C,	MO	IIIB	
	1 GANGLION INFRACLINIQUE OU CLINIQUE	N2C : OUI	T0	N1B, N1C	MO	IIIB	
M	SITE MÉTASTATIQUE	TAUX DE LDH SÉRIQUES	T2B - T3A	N1A	MO	IIIB	
			T0	N2B, N2C, N3B, N3C			
M0	PAS DE MÉTASTASE À DISTANCE	NON APPLICABLE	T1A - T3A	N2C,	MO	IIIC	
M1A	MÉTASTASE(S) CUTANÉE(S), DES TISSUS MOUS DONT LE MUSCLE, OU GANGLIONNAIRE(S) À DISTANCE	M1A : NON CONNU	T3B - T4A	TOUT N	MO	IIIC	
		M1A(0) : NORMAL		≥ N1			
M1B	MÉTASTASE(S) PULMONAIRE(S) AVEC OU SANS SITES M1A	M1A(1) : ÉLEVÉ	T4B	N1A	MO	IIIC	
		M1B : NON CONNU		- N2C			
M1C	MÉTASTASE(S) VISCÉRALE(S) HORS SNC AVEC OU SANS SITES M1A OU M1B	M1B(0) : NORMAL	T4B	N3A/B/C	MO	IIID	
		M1B(1) : ÉLEVÉ	TOUT T	TOUT N	M1	IV	
M1D	MÉTASTASE(S) AU SNC AVEC OU SANS SITES M1A, M1B OU M1C	M1C : NON CONNU					
		M1C(0) : NORMAL					
		M1C(1) : ÉLEVÉ					

Figure 15 : Classification AJCC 8ème édition, 2018

I.1.5.4. Bilan génétique

Une consultation d'oncogénétique est recommandée si : (65)

1. Pour une famille, il y a au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs chez les apparentés de premier ou second degré avant l'âge de 75 ans.
2. Pour un patient, il y a au moins deux mélanomes invasifs chez la même personne avant 75 ans.

Un mélanome cutané invasif peut être remplacé par :

- un mélanome oculaire
- un cancer du pancréas
- un cancer du rein
- un mésothéliome
- une tumeur du système nerveux central.

L'indication à une consultation d'oncogénétique peut être discutée en cas d'histoire personnelle atypique :

- Mélanome sporadique du sujet jeune (moins de 18 ans).
- Mélanome associé à un autre cancer non cité plus haut (rare ou inhabituellement précoce ou multiple).

La consultation peut aboutir à une recherche de gènes de prédisposition aux mélanomes dont CDKN2A, le plus fréquent. La présence de cette mutation fait proposer un examen dermatologique semestriel à partir de 18 ans, et ce à vie, ainsi qu'une surveillance pancréatique du fait d'une association fréquente aux cancers du pancréas. (65)

I.1.6. Moyens thérapeutiques

I.1.6.1. Chirurgie

- Exérèse de la tumeur primitive

Une fois le diagnostic réalisé grâce à l'exérèse initiale de la tumeur sans marge, il est recommandé de procéder à une recoupe du mélanome dont les marges latérales varient selon le Breslow :

- 5 mm pour les mélanomes *in situ*.
- 1 cm pour les mélanomes de Breslow inférieur ou égal à 1 mm.
- 1 à 2 cm pour les mélanomes de Breslow entre 1,1 et 2 mm.
- 2 cm pour les mélanomes de Breslow supérieur à 2 mm.

Concernant les marges profondes, il est recommandé d'aller jusqu'au fascia tout en le respectant.

Les mélanomes *in situ*, les mélanomes acraux et les mélanomes génitaux ayant souvent des marges mal définies, une chirurgie micrographique selon Mohs peut être provoqué à visée d'épargne de tissus et pour s'assurer de la résection complète. (63)

- Métastases ganglionnaires

En cas de métastase ganglionnaire clinique ou détectée à l'imagerie, un curage est recommandé s'il n'existe pas d'autre métastase en transit ou à distance. (63)

- Métastases à distance

S'il existe un nombre limité de métastases à distance, leur exérèse peut être proposée si elles sont accessibles et si l'intervention n'affecte pas la qualité de vie. Après une prise en charge chirurgicale de toutes les métastases chez un malade de stade IV, ce dernier peut devenir éligible à un traitement adjuvant.

L'exérèse de métastases peut être proposée dans un but d'amélioration de la qualité de vie uniquement même si cela ne prolonge pas la vie. (63) (66)

1.1.6.2. Immunothérapie

Les immunothérapies sont des anticorps monoclonaux dirigés contre des points de contrôle du système immunitaire. Ces derniers sont des récepteurs activateurs ou inhibiteurs, essentiels pour moduler l'activation du système immunitaire et éliminer les pathogènes tout en évitant l'auto-immunité. Dans le cas du mélanome, les cellules tumorales surexpriment à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs afin de ne pas être éliminées par le système immunitaire. (67)

Les immunothérapies utilisées dans le traitement du mélanome ciblent des récepteurs inhibiteurs à la surface des lymphocytes :

- PD1 : *Programmed cell death 1*.
- CTLA-4 : *Cytotoxique-T-Lymphocyte- Antigen 4 protein*.

Bloquer ces récepteurs va donc lever l'inhibition et permettre de restaurer une immunité antitumorale, au risque de développer une auto-immunité qui est à l'origine des effets indésirables. Les effets indésirables de grade III ou IV surviennent dans environ 15% des cas ; ils sont parfois irréversibles. (68)

Les molécules actuellement utilisées pour le traitement du mélanome sont :

- Le Nivolumab, un anti-PD1.
- Le Pembrolizumab, un anti-PD1.
- L'Ipilimumab, un anti-CTLA-4.

Les schémas thérapeutiques disponibles en 2022 sont :

- Le Nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines, en adjuvant ou en situation métastatique. (69)
- Le Pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les six semaines ou 200 mg toutes les trois semaines, en adjuvant ou en situation métastatique. (70)
- La double immunothérapie, réservée aux situations métastatiques : Nivolumab à 1 mg/kg associé à l'Ipilimumab 3 mg/kg toutes les trois semaines pendant quatre cures, puis relais par Nivolumab seul 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines. La supériorité de la double immunothérapie par rapport au Nivolumab seul a été démontrée. Ce schéma thérapeutique est néanmoins pourvoyeur de toxicités puisqu'on recense presque 60% de toxicités de grade 3 ou 4 dans l'étude CheckMate-067. (71)
- La double immunothérapie « *low dose* » : Nivolumab à 3 mg/kg associé à l'Ipilimumab 1 mg/kg toutes les trois semaines pendant quatre cures, puis relais par Nivolumab seul 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines. Ce schéma a l'avantage de provoquer moins de toxicités de haut grade comparé au schéma classique. (72)

1.1.6.3. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées interrompent des voies de signalisation en bloquant un élément précis.

Dans le cas du mélanome, elles agissent sur la transduction du signal et s'emploient à bloquer BRAF, proto-oncogène impliqué dans la voie des MAP kinases et du cycle cellulaire. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas de mutation BRAF V600 E ou K, présente chez environ 50% des mélanomes. Les inhibiteurs de BRAF sont associés aux inhibiteurs de MEK afin de renforcer l'efficacité du traitement par un double blocage ; cela permet également d'obtenir une meilleure tolérance notamment sur le plan cutané. (73)

Les effets indésirables sont pour la plupart réversibles, les plus fréquents étant l'asthénie, la fièvre et les nausées. Les effets indésirables de stade III ou IV sont de l'ordre de 36%. Un anti-BRAF en monothérapie est à l'origine de cancers cutanés à type de carcinomes épidermoïdes et de kératoacanthomes, mais ces effets sont diminués en l'associant à un anti-MEK. (74) Une surveillance cardiologique et ophtalmologique est nécessaire car il existe un risque d'insuffisance cardiaque et de décollement séreux de rétine.

La mutation BRAF doit être recherchée pour tous les stades III ou IV et peut être proposée pour les stades IIb ou IIc. (13)

Les molécules anti-BRAF et anti-MEK actuellement utilisées dans le traitement du mélanome sont :

- Dabrafenib, Vemurafenib et Encorafenib, qui sont des inhibiteurs de BRAF.
- Trametinib, Cobimetinib et Binimetinib, qui sont des inhibiteurs de MEK.

Les schémas thérapeutiques sont :

- Dabrafenib 150 mg deux fois par jour associé au Trametinib 2 mg par jour, en adjuvant ou en situation métastatique. (75)
- Vemurafenib 960 mg deux fois par jour associé au Cobimetinib 60 mg une fois par jour pendant 21 jours, suivi de 7 jours de pause, réservés aux situations métastatiques. (76)
- Encorafenib 450 mg par jour associé au Binimetinib 45 mg deux fois par jour, réservés aux situations métastatiques. (73)

Une étude récente a montré une haute sensibilité à la thérapie ciblée des mélanomes mutés BRAF V600 non-E/K. En revanche, la thérapie ciblée est moins efficace en cas de mutation BRAF non V600. (77)

La mutation cKIT peut également être ciblée avec l'Imatinib à 400 mg par jour, mais l'indication concerne plutôt les lignes ultérieures. (78)

1.1.6.4. Chimiothérapie

Les chimiothérapies étaient surtout employées avant l'avènement de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée. Elles sont maintenant reléguées aux lignes thérapeutiques tardives, les taux de réponses n'allant que de 5 à 25% environ. (63)

Les molécules disponibles selon les recommandations françaises sont :

- Dacarbazine à 250 mg/m² IV pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines. (79)
- Temozolomide à 150-200 mg/m² per os pendant 5 jours toutes les 4 semaines. (79)
- Fotemustine à 100 mg/m² IV à J1, J8 et J15 puis 4 semaines de pause puis toutes les 3 semaines, à privilégier en cas de métastases cérébrales. (80)

D'autres molécules sont citées dans les recommandations européennes mais sujettes à plus d'effets secondaires :

- Carboplatine IV pour une AUC à 6 pendant quatre cycles puis AUC à 4, associé au Paclitaxel 225 mg/m² IV toutes les 3 semaines pendant quatre cycles puis à 175 mg/m². (81)
- Dacarbazine 450 mg/m² IV J1 et J8, Vindesine 3 mg/m² IV J1 et J8 et Cisplatine 50 mg/m² IV J1 et J8, toutes les 3 semaines. (82)

1.1.6.5. Radiothérapie

En situation adjuvante, une radiothérapie ganglionnaire peut être proposée après curage si le malade présente des critères de haut risque de récurrence locale : présence d'une rupture capsulaire, nombre de ganglions supérieur à trois ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre. (62) Elle semble liée à un meilleur contrôle loco-régional mais sans impact sur la survie. (83)

Elle peut également être utilisée en situation métastatique pour les lésions à distance quand la chirurgie est à risque ou contre-indiquée, ou au niveau osseux en cas de menace de fracture ou de compression, ou à visée antalgique. (63)

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale est à privilégier pour les métastases cérébrales uniques ou peu nombreuses, associée à un traitement systémique. La radiothérapie panencéphalique est peu efficace et source de multiples effets secondaires, elle est à réserver aux situations palliatives et symptomatiques. (66)

1.1.6.6. Recommandations thérapeutiques concernant l'immunothérapie et la thérapie ciblée

- Situation adjuvante

Le traitement adjuvant est réservé aux malades chez qui aucune macro-métastase n'a été décelée mais ayant une/des micro-métastase(s) (ganglion sentinelle positif), où chez qui les macro-métastases ont été réséquées dans leur intégralité.

Selon les recommandations européennes de 2022 : (63)

- En cas de stade III, il est possible de proposer du Nivolumab (84) ou du Pembrolizumab (85) en adjuvant quel que soit le statut BRAF, ou un traitement par association de Dabrafenib et Trametinib en cas de mutation BRAF. (86)

- En cas de stade IV après chirurgie radicale, un traitement adjuvant par Nivolumab est recommandé quel que soit le statut BRAF. (84)

Le traitement est poursuivi pendant un an, peu importe le stade, sauf en cas de récurrence.

Les malades peuvent alors être surveillés par imagerie corps entier tous les 3 à 6 mois, selon les centres. (62)

- Situation métastatique

En situation métastatique, immunothérapie et thérapie ciblée sont envisageables, sous réserve de la présence d'une mutation BRAF pour la deuxième option.

Néanmoins, une étude de phase III a montré une meilleure survie globale à long terme chez les patients recevant d'abord une immunothérapie puis une thérapie ciblée en cas de progression plutôt que l'inverse. (87) Ainsi, en première ligne, les recommandations européennes de 2022 préconisent une immunothérapie, simple ou double, quel que soit le statut BRAF. (63)

En revanche, si la maladie est agressive, le pronostic engagé à court terme, que l'état général est altéré ou que le malade le préfère, il est possible de proposer un traitement par thérapie ciblée en première ligne, sous réserve de la présence de la mutation BRAF V600. (63) En effet, la réponse au traitement par immunothérapie est plus tardive qu'avec les thérapies ciblées, bien que plus durable. (88)

Enfin, il est recommandé de rechercher un essai thérapeutique disponible et adapté pour le malade. (63)

Il est recommandé de poursuivre l'immunothérapie jusqu'à une rémission complète, confirmée 6 mois plus tard. Dans le cas des thérapies ciblées, il est recommandé de poursuivre le traitement au long cours même après rémission complète prolongée. (66)

En cas de progression, il faudra passer à la ligne thérapeutique suivante : immunothérapie, thérapie ciblée en cas de mutation BRAF ou cKIT, voire chimiothérapie dans les dernières lignes. Le malade peut également être inclus dans un essai thérapeutique.

Il est intéressant de noter que certaines études ont montré une augmentation de la survie globale lors de la poursuite du traitement par immunothérapie à la progression, sans sembler être délétère pour les malades. (89)

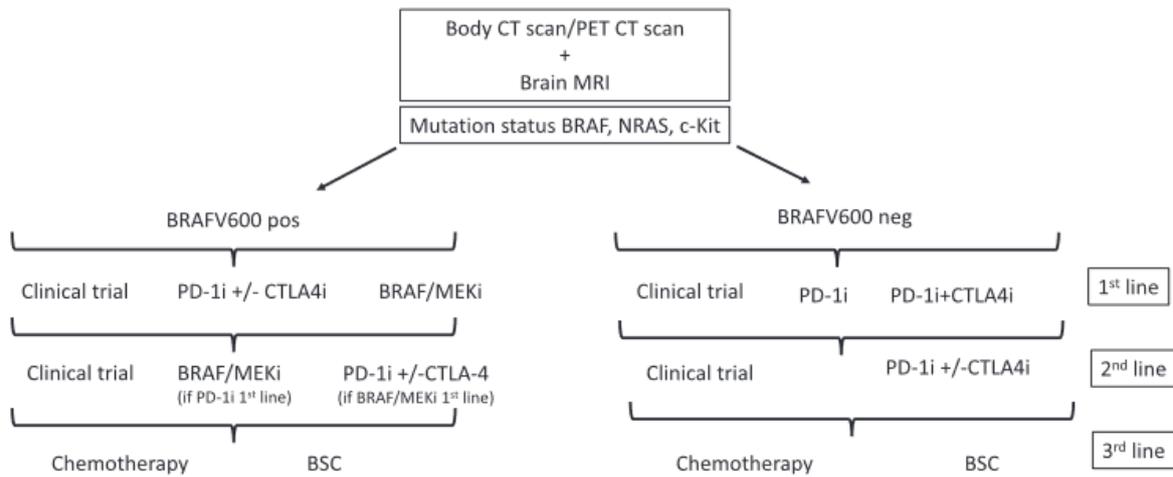


Figure 16 : Algorithme proposé pour la prise en charge des mélanomes de stade IV selon les recommandations européennes de 2022 ; la priorité de traitement doit être lue de gauche à droite. Un algorithme complet n'a pas encore été établi vu les nombreuses études récentes et en cours. (63)

1.1.6.7. Perspectives thérapeutiques et de suivi

L'étude de phase II SWOG S1801 s'intéresse au traitement néo-adjuvant dans le mélanome, proposant de réaliser trois cures de Pembrolizumab chez les malades de stade III avant de procéder à la chirurgie, puis de poursuivre le Pembrolizumab en adjuvant de façon classique. Ce schéma thérapeutique est en faveur d'une meilleure survie sans récurrence par rapport à un simple traitement adjuvant (HR = 0,58 ; p = 0,004), car la charge tumorale plus élevée au début du traitement engendrerait une meilleure efficacité de l'immunothérapie au long terme. (90) Cette procédure pourrait également permettre des chirurgies moins délabrantes en diminuant au préalable la tumeur à opérer, de mieux adapter le traitement adjuvant en fonction de la réponse au traitement néo-adjuvant, voire d'obtenir une réponse complète rendant la nécessité de chirurgie caduque.

D'autres études ont montré que l'immunothérapie néo-adjuvante était plus efficace que la thérapie ciblée néo-adjuvante dont la durée de réponse était plus faible. La double immunothérapie néo-adjuvante *low dose* est également plus efficace que la simple immunothérapie, et une bonne réponse initiale était prédictive d'une meilleure survie sans récurrence. (91)

D'autres études proposent d'élargir le traitement adjuvant à des stades plus précoces.

KEYNOTE-716 est une étude de phase III comparant un traitement par Pembrolizumab contre placebo chez des malades ayant un mélanome de stade IIb ou IIc. A 2 ans, on obtient 10% de récurrences en moins (HR = 0,64) ainsi qu'une amélioration de la survie sans métastase à distance. (3) Cette indication de traitement a reçu l'approbation de la *European Medicines Agency* pour une autorisation d'accès précoce, et de façon très récente l'autorisation de mise sur le marché en France.

L'étude CheckMate-76K montre des résultats similaires avec le Nivolumab contre placebo pour les stades IIb et IIc, avec une amélioration de la survie sans récurrence (HR = 0,42) et de la survie sans métastase à distance. (92)

Néanmoins, élargir l'indication au traitement expose certains malades aux risques d'effets indésirables alors que le traitement n'était pas forcément nécessaire. De plus, le traitement n'est toujours pas accessible aux stades I et IIa bien que les décès dans ce groupe soient très fréquents étant donné le grand nombre de sujets concernés. Il apparaît nécessaire de trouver un biomarqueur prédictif de rechute afin de mieux cibler les malades nécessitant un traitement.

Des études récentes ont montré que le dosage de l'ADN tumoral circulant avait une valeur pronostique utile au suivi des malades. Ce marqueur est d'intérêt dans le cadre du mélanome car la charge mutationnelle est élevée et les mutations des gènes drivers surviennent tôt dans la carcinogénèse. Une étude de 2022 montre une sensibilité de 77% et une spécificité de 100% pour la détection d'une progression en cas de dosage élevé d'ADN tumoral circulant. (93)

L'étude en cours NivoMela inclut des malades de stade IIa à IIc et s'intéresse à une signature d'expression génique susceptible de révéler les sujets à risque de rechute. Seuls les sujets ayant une expression du gène sont randomisés pour recevoir un traitement par Nivolumab pendant 12 mois ou une simple surveillance ; ceux n'ayant pas d'expression du gène sont simplement surveillés. (63)

Un autre travail suggère le dosage de l'IGF-1 sérique comme marqueur d'échappement à la thérapie ciblée dans les mois précédents cet événement, ce qui permettrait de surveiller ces malades de façon plus précise. Cette méthode a l'avantage d'être moins coûteuse que l'ADN tumoral circulant. (94)

Enfin, de nouvelles molécules sont à l'étude. Le Relatlimab est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire bloquant une nouvelle cible, LAG-3 (*Lymphocyte-activation gene 3*). Ce dernier induit une régulation négative des lymphocytes T et est surexprimé chez les malades atteints de mélanome. Une étude de phase 3 en 2022 a montré une survie sans progression

plus longue chez des malades traités par Relatlimab associé au Nivolumab par rapport à ceux traités par Nivolumab seul en première ligne d'un mélanome métastatique. Les effets indésirables étaient également très acceptables par rapport à l'association Nivolumab et Ipilimumab (environ 20% de grade III ou IV vs 60%). (2) Il a reçu l'AMM de l'Agence Européenne mais n'est pas encore disponible en France.

I.1.7. Suivi

Le suivi d'un malade atteint de mélanome est primordial, surtout les cinq années suivant le diagnostic car 90% des récurrences surviennent pendant cette période. (13) Il existe également un risque de survenue de mélanomes primaires multiples qui est d'environ 2% la première année suivant le diagnostic puis de 1% les années d'après. (95)

L'examen de suivi d'un malade atteint de mélanome doit comprendre : (13)

- Le recueil des symptômes rapportés par le patient.
- L'examen clinique de la cicatrice et de la peau périphérique.
- L'examen clinique des aires ganglionnaires.
- L'examen clinique et dermoscopique de l'ensemble du tégument cutané, incluant l'examen des organes génitaux externes, des muqueuses orales et du cuir chevelu.
- Le dosage du LDH et de la protéine S100.

Les recommandations européennes proposent le schéma de surveillance suivant :

Example of follow-up schedule examinations in melanoma by stage.

Stage	Clinical-dermatological examination			Lymph node sonography		Laboratory examination: LDH, S-100		CT neck, thorax, abdominal, pelvic or PET-CT - MRI head	
	1 to 3	4 to 10	>10	1 to 3	4 to 10	1 to 3	4 to 10	1 to 3	4 to 10
IA	6 m	12 m	12 m	—	—	—	—	—	—
IB-IIB	3-6 m	6 m	12 m	6 m	—	3-6 m	—	—	—
IIC-IIIC	3 m	6 m	12 m	3-6 m	—	3-6 m	—	6 m	—
IIID	3 m	6 m	12 m	3-6 m	—	3-6 m	—	3-6 m	—
IV NED (Resected, CR under therapy)	3 m	6 m	12 m	3-6 m	—	3-6 m	—	3 m	—
IV (M1a - M1d) (Distant metastasis)	Individually - depends on examinations, therapy and symptoms; otherwise staging every 12 weeks								

Figure 17 : Proposition de schéma de suivi de mélanome en fonction du stade (13)

Le suivi peut être adapté chez les patients à haut risque (syndrome prédisposant, contexte familial) en modifiant le rythme de surveillance et en employant des méthodes plus poussées comme la photographie corps entier (*total body mapping*), permettant un diagnostic plus précoce. (13)

L'éducation du malade et de leurs proches est aussi un pilier essentiel afin de leur apprendre à s'auto-surveiller, ce qui favorise la détection précoce des cancers cutanés. (13)

I.2. Personne âgée

I.2.1. Définitions et démographie

I.2.1.1. Personne âgée

La personne âgée correspond, selon le Collège National des Enseignants en Gériatrie, à « *l'aboutissement du vieillissement, il coïncide socialement à l'âge de cessation de l'activité professionnelle.* » (96)

Les définitions sont multiples, variables selon les champs d'activités. L'OMS qualifie un individu d'âgé à partir de 60 ans (97), le gouvernement français accorde des prestations sociales à partir de 60 ans (98), les services de gériatrie accueillent généralement des malades à partir de 75 ans. Les différentes études traitant des sujets âgés proposent des limites d'âge inconstantes mais dont la majorité est à 65 ans.

Selon l'INSEE, les individus de plus de 65 ans représentaient 20,5% de la population française au 1^{er} janvier 2020 ; leur part a progressé de 4,7 points en 20 ans. Les plus de 75 ans correspondaient à une personne sur dix de la population totale. (4) En Nouvelle Aquitaine, 30,6% de la population avait plus de 60 ans en 2019 (5), et 31,5% en Haute-Vienne (99), ce qui fait de cette région et de ce département des zones géographiques où la population âgée est plus élevée que la moyenne nationale.

L'INSEE prévoit plus d'un habitant sur quatre de 65 ans ou plus en 2040 en France. Les prévisions sont donc en faveur de la poursuite du vieillissement de la population du fait de l'amélioration de l'espérance de vie et de l'arrivée dans cette classe d'âge des générations issues du babyboom. (4)

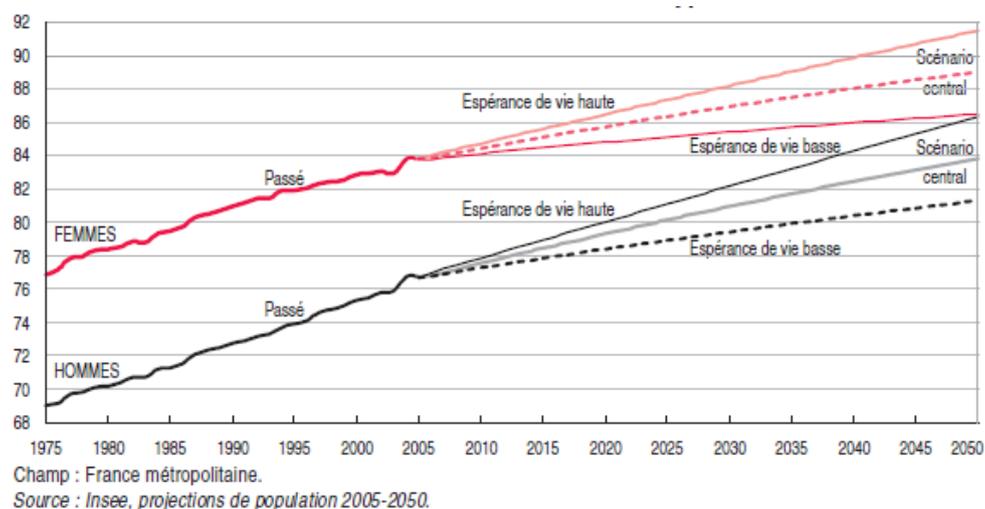


Figure 18 : Évolutions passée et future de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050 (100)

1.2.1.2. Vieillessement et vulnérabilité

Le vieillissement est défini par « l'ensemble des processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mur ». (96)

Le vieillissement est différent pour chacun, dépendant de facteurs génétiques, environnementaux et stochastiques. Il conduit à l'accumulation de dommages cellulaires, à la dégradation progressive des capacités physiques et mentales et finalement à une diminution des capacités de réserve de l'organisme, ce qui entraîne une vulnérabilité vis-à-vis de certaines pathologies ou agressions. Cette vulnérabilité induite par le vieillissement s'ajoute à celle liée aux séquelles de pathologies passées ou chroniques.

Ce raisonnement est illustré par le modèle de Jean-Pierre Bouchon en 1984 qui permet de comprendre la décompensation gériatrique en fonction du vieillissement physiologique, de la maladie chronique et d'un facteur aigu précipitant. (101)

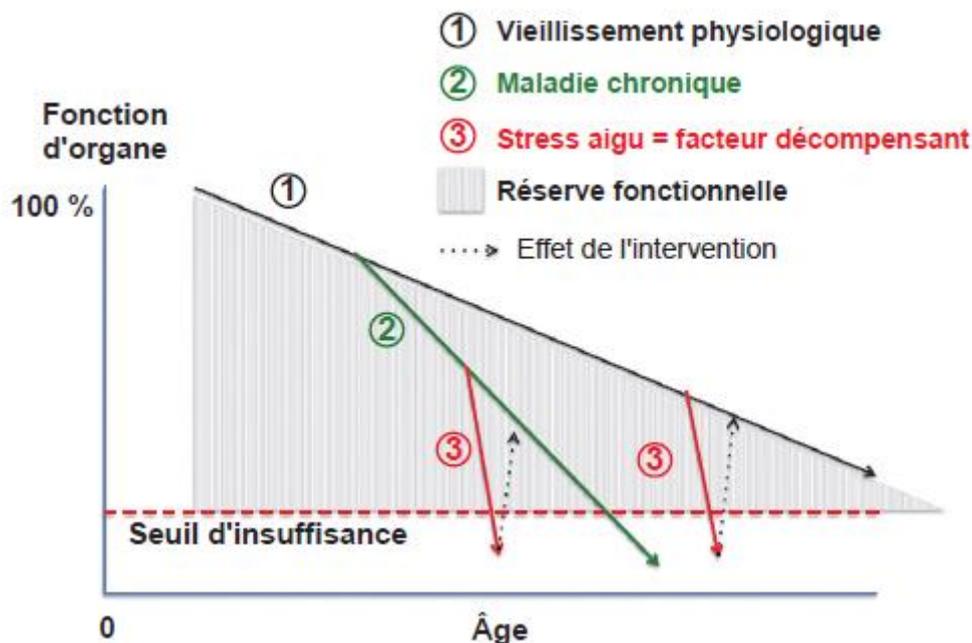


Figure 19 : Modèle de décompensation gériatrique 1 + 2 + 3 dit de Bouchon. 1 : vieillissement physiologique. 2 : facteurs favorisants ou prédisposants. 3 : facteurs précipitants, déclenchants ou de décompensation.

Un vieillissement en bonne santé est défini par l'OMS par « le processus de développement et de maintien des aptitudes fonctionnelles qui favorise le bien-être pendant la vieillesse ». (102). On parle de « vieillissement réussi » lorsque les capacités fonctionnelles ne sont que peu diminuées ce qui permet de conserver des capacités de réserves importantes et de faire face aux différents stress sans franchir le seuil d'insuffisance. (96) Un vieillissement réussi est favorisé par l'entretien voire l'amélioration du capital de base intellectuel, physique et relationnel.

I.2.2. Fragilité

La fragilité correspond à une vulnérabilité accrue du fait de capacités de réserve de l'organisme diminuées par rapport à un individu ayant un vieillissement réussi. (103) Elle est associée à un déclin fonctionnel, une moindre résistance aux agressions aiguës et au risque de passer en institution. Son expression clinique dépend de critères médicaux mais aussi psycho-sociaux. (104) (105) Elle peut toutefois être réversible avec une prise en charge adaptée.

Elle peut être recherchée par les critères de Fried : (106)

1. Perte de poids involontaire dans la dernière année.
2. Impression subjective de fatigue.
3. Réduction des activités physiques.
4. Diminution de la vitesse de marche.
5. Diminution de la force musculaire (mesure par *hand grip*).

Une personne est qualifiée de fragile lorsqu'elle réunit au moins trois de ces critères. Elle est dite robuste si elle n'en présente aucun.

Pour illustrer ce concept, la figure suivante représente l'impact d'un évènement stressant mineur chez un sujet âgé dit robuste (en vert) et d'un sujet âgé dit fragile (en rouge). L'impact de cet évènement est plus marqué chez le malade fragile, ce qui peut aboutir à une incapacité fonctionnelle avec une récupération plus longue et parfois incomplète par rapport au malade robuste. (107)

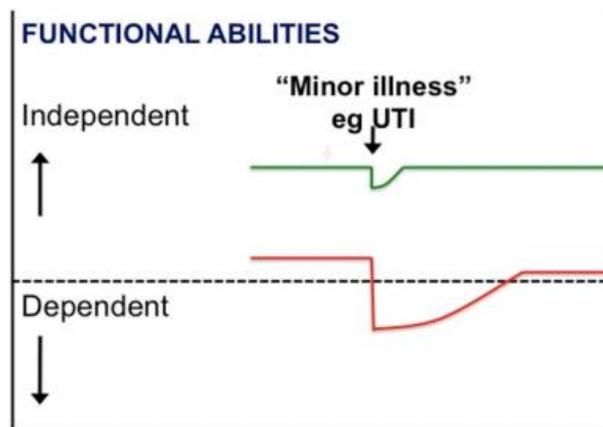


Figure 20 : Vulnérabilité des personnes âgées fragiles à un changement soudain de l'état de santé après un évènement stressant mineur

En somme, on retient la définition de la Société Française de Gériatrie et de Gériatrie de 2011 : (104)

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en

institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible. »

I.2.3. Evaluation gériatrique standardisée

La population âgée est très hétérogène, liée au poids de la vulnérabilité, de la fragilité et d'un vieillissement considéré comme « pathologique » ou au contraire comme « réussi ». Ces facteurs découlent des multiples pathologies d'organe pouvant toucher le sujet âgé, mais également d'autres aspects notamment du statut psychologique, social et nutritionnel. La prise en charge gériatrique doit être globale pour prendre en compte tous ces éléments, ce qui nécessite de réaliser au préalable une appréciation complète du malade, appelée évaluation gériatrique standardisée. Cette dernière est multidisciplinaire ; elle n'est pas limitée à l'évaluation médicale et comprend plusieurs dimensions : santé physique, statut fonctionnel, santé psychologique et cognitive, environnement, soutien social. Elles peuvent être évaluées à l'aide de multiples scores : ADL, IADL, MMS, MNA, GDS, score de fragilité clinique de Rockwood (*Annexe 1*) ... Ceci permet d'aboutir à un plan personnalisé de santé. (96) (108)

- Evaluation gériatrique standardisée dans un contexte oncologique

Dans un contexte oncologique, l'évaluation gériatrique standardisée peut apporter des éléments importants pour une prise en charge optimale, notamment en prenant en compte le risque accru d'effets indésirables liés aux traitements et de déclin cognitif ou fonctionnel post-interventionnel. Elle peut aussi permettre d'estimer plus justement l'espérance de vie. Ces considérations sont à l'origine d'une meilleure orientation des soins en obtenant une véritable balance bénéfices-risques. (109)

A titre d'exemple, une revue de la littérature (110) a relevé différents critères associés à une élévation de la mortalité (âge avancé, santé mentale altérée, difficultés financières, dénutrition ...) et à une élévation des effets indésirables dus aux traitements (difficultés à la réalisation des actes de la vie quotidienne, comorbidités, entourage social pauvre, dysfonction cognitive ...). Ces critères sont inconstants et variables selon les études mais cela illustre l'importance de les relever pour aspirer à une prise en charge idéale. En conséquence, l'évaluation gériatrique exerce une influence sur les décisions thérapeutiques, particulièrement sur leur nature ou sur les adaptations de posologie. (111)

Le contenu de l'évaluation gériatrique est variable, dépendant de chaque centre ; il se pose la question d'un modèle national ou international d'évaluation gériatrique afin d'unifier les pratiques et proposer une conduite à tenir selon les situations, mais aucun consensus n'a encore été trouvé.

La décision de réaliser une évaluation gériatrique standardisée dans un contexte oncologique peut être guidée par le questionnaire G8 (ou ONCODAGE, *Annexe 2*) ; ce score rapidement réalisable comporte huit questions concernant de multiples aspects médicaux dont la nutrition, la polymédication et les troubles neuropsychiatriques. Un score inférieur ou égal à 14 est une indication à réaliser une évaluation gériatrique spécialisée. (112)

A l'issue de l'évaluation, le sujet peut être intégré dans le groupe de vieillissement dit harmonieux (autonome sans comorbidité notable), intermédiaire ou très fragile (dépendant et avec des comorbidités lourdes), selon la classification de Balducci. Cette dernière est une aide à la prise en charge thérapeutique, proposant respectivement un traitement à dose standard, un traitement selon l'espérance de vie avec adaptation posologique ou des soins palliatifs exclusifs. (113)

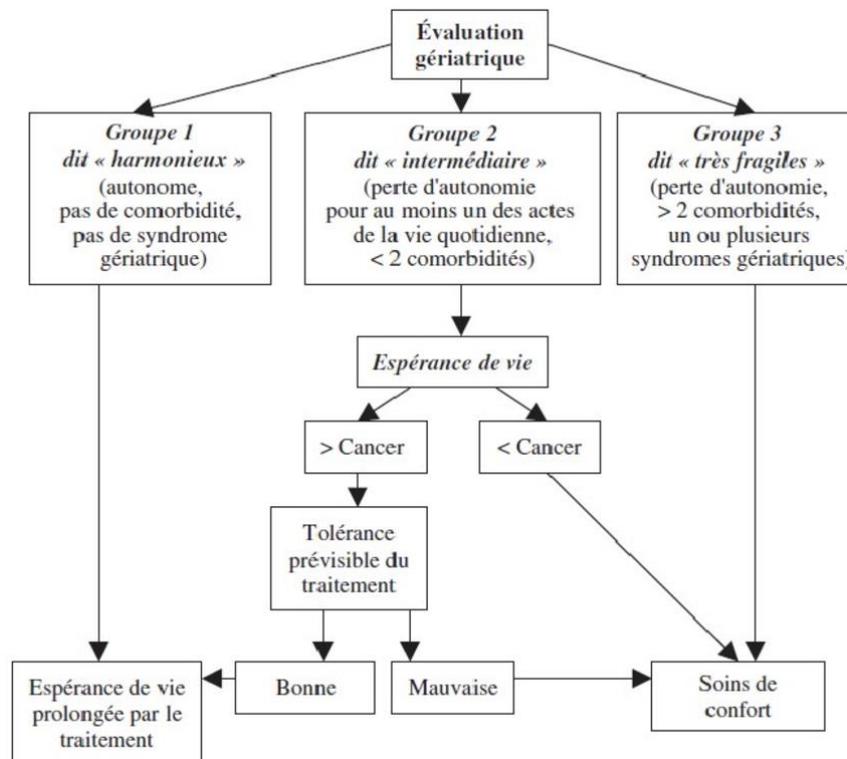


Figure 21 : Algorithme décisionnel en oncogériatrie selon Balducci et Extermann

I.2.4. Cancer et personne âgée

Le vieillissement est associé à une augmentation de la fréquence de survenue de pathologies dont les cancers. En 2017 en France, les cancers chez les sujets de 65 ans et plus représentaient 62,4% de l'ensemble des cancers, et 11,5% des nouveaux cas de cancers étaient diagnostiqués chez des malades de 85 ans ou plus. (114)

Il existe plusieurs phénomènes physiopathologiques expliquant l'augmentation d'incidence avec l'âge : (115)

- Les dommages de l'ADN

Les systèmes de réparation de l'ADN déclinent avec l'âge et laissent donc plus de dommages s'accumuler. (116) Ces dommages sont à l'origine d'une induction de l'apoptose et de la sénescence. Cette dernière consiste au blocage du cycle cellulaire de façon physiologique ou à la suite d'un stress génotoxique aboutissant à la dégradation des cellules en cause par le

système immunitaire. En revanche, si les cellules sénescents s'accumulent, épargnées du fait d'un système immunitaire dépassé, elles ont une action pro-inflammatoire et proliférative pouvant être à l'origine de cancers. (117)

De plus, les dommages de l'ADN peuvent concerner des gènes dédiés à la régulation du cycle cellulaire ; un dysfonctionnement pourra induire une prolifération cellulaire anarchique et donc être pro-oncogène. (118)

- Raccourcissement des télomères

Les télomères sont les extrémités non codantes des chromosomes qui pallient le problème de réplication incomplète, les derniers nucléotides n'étant pas copiés. Avec l'âge, ces télomères se raccourcissent au fil des réplications ; ceci est également favorisé par le stress et l'inflammation. Des télomères raccourcis sont à l'origine d'une instabilité génomique et de translocations favorisant la tumorigenèse. (119)

- Dysfonction mitochondriale

Le génome mitochondrial est l'ADN contenu dans les mitochondries, distinct de celui contenu dans les noyaux. Son rôle est de produire les protéines mitochondriales, chargées du bon fonctionnement cellulaire. Au fil des années apparaît une dysfonction mitochondriale du fait de la survenue de mutations et de délétions au sein du génome mitochondrial et de l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et de radicaux libres. (120) Ces phénomènes entraînent l'accumulation de cellules anormales faisant le lit de pathologies tel que les cancers. (121)

I.2.5. Mélanome et personne âgée : épidémiologie

Les personnes âgées représentent un enjeu de taille dans la prise en charge du mélanome, et ce partout dans le monde ; en effet, en Europe, en Australie et aux Etats-Unis, les malades âgés de 65 ans ou plus représentaient en 2010 plus de la moitié des malades atteints d'un mélanome. (122) Au Royaume-Uni entre 2016 et 2018, 29% des nouveaux cas de mélanome étaient âgés de plus de 75 ans. (123) En Australie, l'incidence du mélanome chez les sujets de plus de 65 ans est dix fois supérieure à celle des moins de 40 ans. Cette préoccupation est croissante puisqu'en l'espace de trente ans environ, la tranche d'âge où la plus forte augmentation de l'incidence du mélanome a été observée est celle des plus de 60 ans ; ce phénomène a été observé en Europe, aux Etats-Unis et en Australie. (124) En France, l'âge médian de survenue du mélanome est de 55 ans (58) mais cette valeur a tendance à augmenter ; ceci est également le cas en Allemagne où l'âge médian a augmenté de 5 ans en trois décennies. (125)

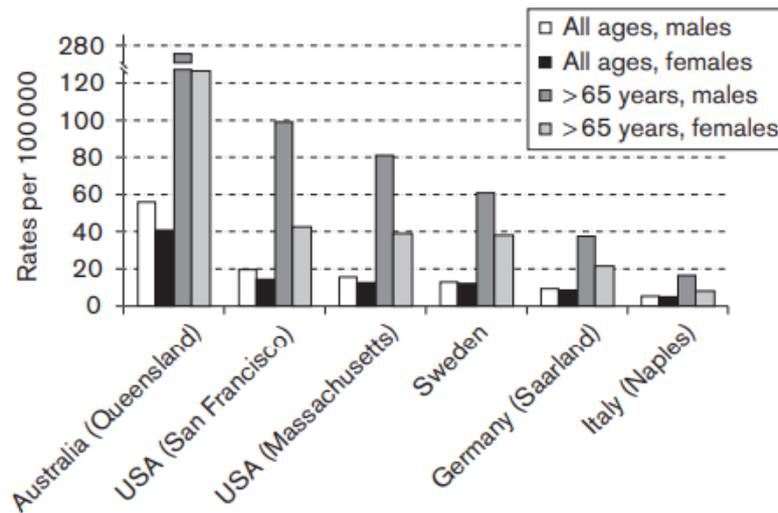


Figure 22 : Incidence du mélanome cutané aux Etats-Unis, en Australie et en Europe entre 1988 et 2002. Taux standardisés sur la population mondiale. (124)

I.2.6. Immunothérapie et personne âgée

Les données concernant l'emploi de l'immunothérapie chez les sujets âgés sont limitées. Dans les essais cliniques, les plus de 65 ans ne représentent que 20 à 30% des sujets inclus, essentiellement du fait des critères de sélection exigeant un score OMS élevé ou l'absence comorbidité marquante. (126)

Le dysfonctionnement immunitaire lié à l'âge (*age-related immune dysfunction*, ARID) est un terme employé pour décrire les changements du système immunitaire dus au vieillissement. (127) Il s'agit de modifications plus que d'un déclin ; les sujets âgés présentent des populations immunitaires différentes de façon qualitative et/ou quantitative, une variation de la sensibilité de détection des antigènes, et une activité pro-inflammatoire ou immunosuppressive augmentée. La survenue de cancers et notamment de mélanomes chez la personne âgée pourrait être favorisée ces bouleversements. (124)

De plus, des études ont montré une baisse du nombre de lymphocytes T et un dysfonctionnement des cellules T effectrices activées, ce qui pourrait suggérer une influence négative sur l'efficacité des immunothérapies, les lymphocytes T étant au cœur de leur mécanisme d'action. (128)

Les données de la littérature ne vont pourtant pas dans ce sens. L'étude CheckMate-066 comparant le Nivolumab à la Dacarbazine montre un bénéfice du Nivolumab chez les plus de 65 ans, qui se trouve même être plus marqué chez les plus de 75 ans. (129) L'étude KeyNote-006 comparant le Pembrolizumab à l'Ipilimumab met en évidence une mortalité similaire entre les différents sous-groupes d'âge notamment chez les plus de 65 ans. (130) La plupart des études en vie réelle et méta-analyses décrivent une absence de différence significative concernant l'efficacité ou la tolérance chez les sujets âgés par rapport aux plus jeunes. (131) (132) (128) Les effets indésirables ne semblent pas plus fréquents (133), y compris en cas de facteurs de fragilité associés (134), mais leur nature peut néanmoins différer avec une propension plus marquée aux arthralgies chez les plus de 65 ans et à la toxicité endocrinienne notamment thyroïdienne chez les plus de 75 ans. (135)

L'immunothérapie pourrait finalement restaurer une immunité satisfaisante en surmontant la hausse d'expression des points de contrôle liée à l'âge. Les résultats rassurants de ces différentes études suggèrent que l'âge seul ne peut constituer un critère d'exclusion à l'immunothérapie. (128) Bien que l'évaluation gériatrique préalable soit essentielle, il n'existe pas de facteur prédictif de toxicité immuno-induite.

I.2.7. Thérapie ciblée et personne âgée

De la même manière que pour les immunothérapies, les études s'intéressant à l'utilisation de la thérapie ciblée chez les sujets âgés sont rares et les informations actuelles proviennent majoritairement de l'analyse en sous-groupes des études pivots.

Dans l'essai clinique étudiant l'efficacité du Dabrafenib associé au Trametinib par rapport au Vemurafenib, les sujets de plus de 65 ans représentaient plus de la moitié de la population étudiée ; leur survie globale et leur survie sans progression étaient similaires à celles des sujets plus jeunes. (75) L'essai clinique étudiant l'efficacité du Vemurafenib associé au Cobimetinib par rapport au Vemurafenib associé à un placebo montrait une survie sans progression similaire entre les moins de 65 ans et les plus de 65 ans. (136)

Ainsi, ces résultats semblent en faveur d'une efficacité conservée de la thérapie ciblée chez le sujet âgé, même si son indication peut s'avérer plus restreinte que chez le sujet jeune puisque la fréquence de la mutation de BRAF diminue avec l'âge. (137) (138)

En revanche, les mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées pourraient être plus fréquents chez les sujets âgés du fait du vieillissement du microenvironnement induisant une reprogrammation métabolique. (139)

Les études pivots des thérapies ciblées ne relatent pas la fréquence d'effets indésirables chez les sujets âgés, mais la proportion non négligeable (environ 8%) d'insuffisance cardiaque dans les populations d'étude rend le bilan pré-thérapeutique d'autant plus important chez le sujet âgé où les pathologies cardiaques sont plus fréquentes. (140)

II. Etude

II.1. Objectifs de l'étude

- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer les pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades âgés de 80 ans ou plus à celle des malades de moins de 80 ans, atteints d'un mélanome d'indice de Breslow ≥ 1 mm, ou de primitif inconnu et métastatique, diagnostiqués entre 2018 et 2022 et suivis dans le service de dermatologie du CHU de Limoges.

- Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Comparer les caractéristiques du mélanome au moment du diagnostic entre les deux groupes d'âge.
- Rechercher un lien entre la distance domicile du malade - CHU de Limoges et/ou son département d'habitation, et le stade au diagnostic et/ou l'indice de Breslow.
- Comparer la fréquence de survenue d'effets indésirables de grade III et/ou IV entre les deux groupes d'âge.
- Comparer l'évolution à 1, 2 et 3 ans entre les deux groupes d'âge.
- Etude de pratique via un questionnaire concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades de 80 ans ou plus atteints de mélanome au sein de services de Dermatologie de différents CHU en France.

II.1.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement associé à l'objectif principal est l'association entre l'âge et les variables dépendantes suivantes : nature du bilan d'imagerie au diagnostic, réalisation de la recoupe du mélanome, réalisation du ganglion sentinelle, différents traitements employés (en adjuvant ou en situation métastatique), et les raisons de leur arrêt.

II.1.2. Critères de jugement secondaires

- Le critère de jugement 1 associé à l'objectif secondaire 1 est l'association entre l'âge et les caractéristiques du mélanome (type histologique, mutation BRAF, indice de Breslow, localisation du primitif).
- Le critère de jugement 2 associé à l'objectif secondaire 2 est l'association entre le stade au diagnostic et/ou l'indice de Breslow, et la distance domicile du malade – CHU de Limoges et/ou le département d'habitation du malade.

- Le critère de jugement 3 associé à l'objectif secondaire 3 est l'association entre l'âge et la survenue d'effets indésirables de grade III et/ou IV (liés à la réalisation du ganglion sentinelle ou aux traitements).
- La critère de jugement 4 associé à l'objectif secondaire 4 est l'association entre l'âge et l'évolution à 1, 2 et 3 ans.
- Les pourcentages des pratiques diagnostiques et thérapeutiques exercées dans différents services de dermatologie de CHU en France.

II.2. Matériel et méthodes

II.2.1. Design de l'étude

Concernant notre étude au sein du CHU de Limoges, nous avons réalisé une étude monocentrique descriptive, rétrospective et comparative incluant les malades atteints de mélanome de Breslow ≥ 1 mm ou de primitif inconnu et métastatique dont le diagnostic et la prise en charge ont été effectués entre 2018 et 2022 au CHU de Limoges. Les données ont été extraites des dossiers médicaux numériques du CHU de Limoges. Au total, 344 malades ont été inclus dans l'étude.

Concernant l'étude de pratique, nous avons réalisé une enquête de pratique multicentrique via un questionnaire sur Google Forms envoyé par mail au référent d'oncologie dermatologique de l'ensemble des services de dermatologie de CHU français. Au total, 20 CHU ont répondu au questionnaire.

L'étude a reçu un avis favorable du Comité d'Éthique (n°12-2023-04).

II.2.2. Population

- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Diagnostic de mélanome confirmé par anatomopathologie.
- Breslow ≥ 1 mm ou métastase de mélanome en l'absence de primitif retrouvé.
- Diagnostic entre 2018 et 2022.
- Prise en charge au CHU de Limoge entre 2018 et 2022.

- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Autre cancer solide ou hémopathie évolutif à un stade métastatique lors du diagnostic du mélanome ou de sa prise en charge.
- Breslow < 1 mm.

II.2.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 11®. Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques a été fixé à 0,05.

- Analyse principale

L'analyse principale consiste à comparer les deux groupes d'âge par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher, en fonction des conditions d'application.

- Analyses secondaires

Les variables quantitatives sont exprimées par leur moyenne +/- écart-type et comparées entre les deux groupes d'âge.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages et comparées entre les deux groupes par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher, en fonction des conditions d'application.

III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 344 malades de notre étude, 84 étaient âgés d'au moins 80 ans au diagnostic et 260 étaient âgés de moins de 80 ans. On note une prédominance féminine significative dans le groupe ≥ 80 ans et masculine dans le groupe < 80 ans.

Il y avait significativement plus de malades OMS 0 parmi les < 80 ans (91,5%) par rapport aux ≥ 80 ans (45,2%), lesquels étaient plus souvent de stade OMS 1, 2 ou 3.

Il y avait presque deux fois plus de mélanomes de la tête et du cou chez les ≥ 80 ans (28,6%) par rapport aux < 80 ans (15,4%), et de mélanomes du tronc et des membres supérieurs chez les < 80 ans par rapport aux ≥ 80 ans. Les mélanomes oculaires, des muqueuses et de primitif inconnu étaient rares dans les deux groupes d'âge (5% ou moins).

Il n'y avait pas différence significative concernant la répartition des différents types histopathologiques entre les deux groupes ($p = 0,237$), mais le type SSM était le plus représenté dans les deux groupes d'âge.

La moyenne de l'indice de Breslow était de 4,0 mm chez les < 80 ans et de 4,9 mm chez les ≥ 80 ans. Les médianes d'indice de Breslow étaient différentes chez les < 80 ans (2,2 mm) et chez les ≥ 80 ans (4,1 mm) ($p < 0,001$).

Il y avait significativement plus de mélanomes mutés BRAF chez les < 80 ans par rapport aux ≥ 80 ans, mais dans la majorité des cas, la mutation n'avait pas été déterminée.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, histologiques et socio-démographiques de la population d'étude

	Total	< 80 ans (N=260)	≥ 80 ans (N=84)	p-value
Âge au diagnostic (années)				
Moyenne +/- écart-type	68,4 +/- 15,5	62,7 +/- 13,4	86,0 +/- 5,0	
Médiane	70,9	65,8	84,4	
Genre, N (%)				
Homme	186	151 (58,1)	35 (41,7)	0,009
Femme	158	109 (41,9)	49 (58,3)	
Etat général, N (%)				
OMS 0	276	238 (91,5)	38 (45,2)	< 0,0001
OMS 1	38	12 (4,6)	26 (31,0)	
OMS 2	19	6 (2,3)	13 (15,5)	
OMS 3	11	4 (1,5)	7 (8,3)	
Localisation du mélanome, N (%)				
Tête et cou	64	40 (15,4)	24 (28,6)	0,001
Membres supérieurs	80	67 (25,8)	13 (15,5)	
Tronc	88	75 (28,8)	13 (15,5)	
Membres inférieurs	90	61 (23,5)	29 (34,5)	
Muqueuses	6	4 (1,5)	2 (2,4)	
Primitif inconnu	15	13 (5,0)	2 (2,4)	
Oculaire	1	0	1 (1,2)	

Type histologique, N (%)				
SSM	156	123 (47,3)	33 (39,3)	
Nodulaire	78	59 (22,7)	19 (22,6)	
LMM	16	9 (3,5)	7 (8,3)	
ALM	28	18 (6,9)	10 (11,9)	0,237
Autre	25	18 (6,9)	7 (8,3)	
Non connu	41	33 (12,7)	8 (9,5)	
Breslow (mm) moyenne \pm EC	4,3 +/- 4,9	4,0 +/- 5,1	4,9 /- 4,0	0,001
Breslow (mm) médiane	2,7 [1 – 27[2,2	4,1	
Mutation BRAF, N (%)				
Oui	70	62 (23,8)	8 (9,5)	
Non	113	78 (30,0)	35 (41,7)	0,01
Non déterminé	161	120 (46,2)	41 (48,8)	

III.2. Bilan d'extension réalisé au diagnostic

Le bilan d'imagerie réalisé au diagnostic était différent dans les deux groupes d'âge ($p < 0,0001$). Il était (un peu) plus souvent complet chez les < 80 ans (69,6%) par rapport aux ≥ 80 ans (58,3%). Le caractère incomplet était, dans les deux groupes d'âge, la plupart du temps lié à l'absence de réalisation d'une échographie ganglionnaire quand le scanner CTAP avait déjà été réalisé. On note néanmoins que l'absence complète de bilan d'extension concernait plus souvent les ≥ 80 ans (15,5%) que les < 80 ans (2,4%).

Pour les malades qui en avaient l'indication, la technique du ganglion sentinelle était moins souvent réalisée chez les ≥ 80 ans (44,2%) par rapport aux < 80 ans (78,3%) ($p < 0001$). Quand ce geste technique était effectivement réalisé, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes d'âge concernant la positivité du résultat, c'est-à-dire la mise en évidence de micro-métastase(s) ganglionnaire(s).

Tableau 2 : Bilan d'imagerie réalisé au diagnostic.

**Bilan d'imagerie complet : scanner TAP + imagerie cérébrale + échographie, ou TEP-scanner + imagerie cérébrale.*

	Total	< 80 ans	≥ 80 ans	p-value
Bilan d'imagerie, N (%)				
Complet*	230	181 (69,6)	49 (58,3)	
Scanner TAP + cérébral	53	44 (16,9)	9 (10,7)	
Scanner TAP	31	21 (8,1)	10 (11,9)	< 0,0001
Echographie	6	3 (1,2)	3 (3,6)	
TEP scanner	5	5 (1,9)	0	
Aucun	19	6 (2,4)	13 (15,5)	
Réalisation ganglion sentinelle, N (%)				
Oui	211	177 (78,3)	34 (44,2)	< 0,0001
Non	92	49 (21,7)	43 (55,8)	
Non concernés	41	34	7	
Résultats ganglion sentinelle, N (%)				
Positif	150	125 (70,6)	25 (73,5)	
Négatif	61	52 (29,4)	9 (26,5)	0,732

III.3. Traitement

La recoupe chirurgicale du mélanome était plus souvent réalisée suivant les recommandations en vigueur en France chez les ≥ 80 ans (93,8%) par rapport aux < 80 ans (79,8%) (p = 0,006).

Un traitement adjuvant était plus souvent initié chez les < 80 ans (97%) par rapport aux ≥ 80 ans (81,2%) (p < 0,001) avec une prédominance très nette de l'immunothérapie dans les deux groupes. Aucun traitement adjuvant par thérapie ciblée n'a été initié chez les ≥ 80 ans.

Un traitement métastatique en 1^{ère} ligne était plus fréquemment initié chez les < 80 ans (96,6%) par rapport aux ≥ 80 ans (87,5%) (p = 0,001). Ces derniers recevaient majoritairement une simple immunothérapie (62,5%) tandis que les < 80 ans recevaient de façon égale une simple ou une double immunothérapie (33,9% pour chacune de ces deux modalités). Un traitement par thérapie ciblée pour une 1^{ère} ligne métastatique a été utilisé de manière similaire (environ un quart des cas) dans les deux groupes d'âge, et aucun malade des deux groupes d'âge n'a reçu de chimiothérapie.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes d'âge pour les traitements de 2^{ème} et 3^{ème} lignes en situation métastatique. On note toutefois qu'il y a eu à ce stade quelques malades traités par chimiothérapie alors qu'il n'y en avait aucun en 1^{ère} ligne métastatique, et un seul malade ≥ 80 ans sous double immunothérapie, non utilisée en 1^{ère} ligne dans ce groupe d'âge. Les malades en 3^{ème} ligne de traitement constituaient un faible effectif (n = 11).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes d'âge concernant la raison de l'arrêt du traitement en situation métastatique, quelle que soit la ligne.

Tableau 3 : Traitements et motifs de leur arrêt

	Total	< 80 ans	≥ 80 ans	p-value
Recoupe, N (%)				
Non réalisé ou marges inférieures	55	50 (20,2)	5 (6,2)	0,006
Marges conformes	273	197 (79,8)	76 (93,8)	
<i>Non concernés</i>	16	13	3	
Traitement adjuvant, N (%)				
Immunothérapie	101	88 (88,9)	13 (81,3)	0,001
Thérapie ciblée	8	8 (8,1)	0	
Aucun	6	3 (3,0)	3 (18,8)	
<i>Non concernés</i>	228	160	68	
Traitement métastatique : 1^{ère} ligne, N (%)				
Immunothérapie simple	35	20 (33,9)	15 (62,5)	0,001
Double immunothérapie	20	20 (33,9)	0	
Thérapie ciblée	23	17 (28,8)	6 (25,0)	
Chimiothérapie	0	0	0	
Aucun	5	2 (3,4)	3 (12,5)	
<i>Non concernés</i>	261	201	60	
Raison arrêt traitement 1^{ère} ligne, N (%)				
El grade III ou IV	11	8 (22,2)	3 (17,6)	0,389
Progression	20	15 (41,7)	5 (29,4)	
Décision du patient	5	2 (5,6)	3 (17,6)	
Décès	9	6 (16,7)	3 (17,6)	
Rémission	6	4 (11,1)	2 (11,8)	
Autre	2	1 (2,8)	1 (5,9)	
<i>Non concernés</i>	289	222	67	
Traitement métastatique : 2^{ème} ligne, N (%)				
Immunothérapie simple	11	8 (34,8)	3 (37,5)	0,533
Double immunothérapie	8	7 (30,4)	1 (12,5)	
Thérapie ciblée	6	5 (21,7)	1 (12,5)	
Chimiothérapie	3	2 (8,7)	1 (12,5)	
Aucun	3	1 (4,3)	2 (25,0)	
<i>Non concernés</i>	313	237	76	
Raison arrêt traitement 2^{ème} ligne, N (%)				
El grade III ou IV	2	2 (14,3)	0	0,191
Progression	9	7 (50,0)	2 (33,3)	
Décision du patient	2	0	2 (33,3)	
Décès	7	5 (35,7)	2 (33,3)	
Rémission	0	0	0	
Autre	0	0	0	
<i>Non concernés</i>	322	245	77	
Traitement métastatique : 3^{ème} ligne, N (%)				
Immunothérapie simple	4	3 (33,3)	1 (50,0)	0,898
Double immunothérapie	2	2 (22,2)	0	
Thérapie ciblée	2	2 (22,2)	0	

Chimiothérapie	2	1 (11,1)	1 (50,0)	
Aucun	1	1 (11,1)	0	
<i>Non concernés</i>	333	251	82	
Raison arrêt traitement 3^{ème} ligne, N (%)				
EI grade III ou IV	1	1 (16,7)	0	
Progression	3	3 (50,0)	0	
Décision du patient	0	0	0	0,697
Décès	3	2 (33,3)	1 (100,0)	
Rémission	0	0	0	
Autre	0	0	0	
<i>Non concernés</i>	335	252	83	

III.4. Survenue d'effets indésirables

Il n'y avait pas de différence significative entre les < 80 ans et les ≥ 80 ans concernant la survenue de complications ayant nécessité un recours médical suite à la réalisation du ganglion sentinelle. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes d'âge concernant les effets indésirables de stade III ou IV liés aux traitements, que ce soit en situation métastatique ou en situation adjuvante.

Tableau 4 : Survenue d'effets indésirables

	Total	< 80 ans	≥ 80 ans	p-value
Complication ganglion sentinelle, N (%)				
Oui	20	16 (9,0)	4 (11,4)	0,735
Non	193	162 (91,0)	31 (88,6)	
<i>Non concernés</i>	131	82	49	
EI stade III ou IV adjuvant, N (%)				
Oui	16	13 (13,7)	3 (23,1)	0,31
Non	92	82 (96,3)	10 (76,9)	
<i>Non concernés</i>	235	164	71	
EI stade III ou IV métastatique 1, N (%)				
Oui	18	15 (28,3)	3 (15,8)	0,56
Non	54	38 (71,7)	16 (84,2)	
<i>Non concernés</i>	266	201	65	
EI stade III ou IV métastatique 2, N (%)				
Oui	4	3 (16,7)	1 (16,7)	0,98
Non	20	15 (83,3)	5 (83,3)	
<i>Non concernés</i>	314	236	78	
EI stade III ou IV métastatique 3, N (%)				
Oui	2	2 (22,2)	0	0,822
Non	8	7 (77,8)	1 (100,0)	
<i>Non concernés</i>	328	245	83	

III.5. Evolution

Il y avait significativement plus de rémissions complètes à 1 an et à 2 ans parmi les < 80 ans (75,6% et 70,2%) par rapport aux \geq 80 ans (56,6% et 46,0%) ($p = 0,03$ et $p = 0,014$). De plus, il y avait davantage de perdus de vue (environ le double) parmi les plus âgés. La différence d'évolution entre les deux groupes d'âge n'est plus significative à 3 ans d'évolution. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes d'âge concernant les décès à 3 ans malgré une proportion plus élevée de malades en progression chez les \geq 80 ans à 1 et 2 ans d'évolution.

Tableau 5 : Evolution à 1 an, 2 ans et 3 ans du diagnostic

	Total	< 80 ans	\geq 80 ans	p-value
Evolution à 1 an, N (%)				
Rémission complète	213	170 (75,6)	43 (56,6)	0,003
Rémission partielle ou stabilité	9	3 (1,3)	6 (7,9)	
Progression	42	28 (12,4)	14 (18,4)	
Décès	14	11 (4,9)	3 (3,9)	
Perdus de vue	23	13 (5,8)	10 (13,1)	
<i>Non concernés</i>	42	34	8	
Evolution à 2 ans, N (%)				
Rémission complète	148	125 (70,2)	23 (46,0)	0,014
Rémission partielle ou stabilité	3	2 (1,1)	1 (2,0)	
Progression	24	15 (8,4)	9 (18,0)	
Décès	27	20 (11,2)	7 (14)	
Perdus de vue	26	16 (9,0)	10 (20,0)	
<i>Non concernés</i>	115	81	34	
Evolution à 3 ans, N (%)				
Rémission complète	88	72 (58,5)	16 (39,0)	0,12
Rémission partielle ou stabilité	1	1 (0,8)	0	
Progression	18	12 (9,8)	6 (14,6)	
Décès	30	22 (17,9)	8 (19,5)	
Perdus de vue	27	16 (13,0)	11 (26,8)	
<i>Non concernés</i>	179	136	43	

III.6. Situation géographique des malades et stade du mélanome au diagnostic

Aucune relation significative entre l'indice de Breslow du mélanome primitif et le département de résidence du malade ou sa distance avec le CHU de Limoges n'a été mise en évidence.

Tableau 6 : Localisation géographique des malades et indice de Breslow du mélanome

	Total	Breslow < 2 mm (N=128)	Breslow [2 – 4 mm] (N=93)	Breslow ≥ 4 mm (N=123)	p-value
Département d'habitation					
Charente	18	5 (3,9)	2 (2,2)	11 (8,9)	0,113
Corrèze	71	27 (21,1)	19 (20,4)	25 (20,3)	
Creuse	46	17 (13,3)	13 (14,0)	16 (13,0)	
Dordogne	32	9 (7,0)	15 (16,1)	8 (6,5)	
Haute-Vienne	133	57 (44,5)	33 (35,5)	43 (35,0)	
Autres	44	13 (10,2)	11 (11,8)	20 (16,3)	
Distance CHU-domicile					
< 50 km	133	59 (46,1)	31 (33,3)	43 (35,0)	0,264
50 – 100 km	128	45 (35,2)	34 (36,6)	49 (39,8)	
100 – 200 km	79	22 (17,2)	27 (29,0)	30 (24,4)	
> 200 km	4	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (0,8)	

Il n'y avait pas de lien significatif mis en évidence entre le département d'habitation et le stade de la maladie au diagnostic.

Il y avait une proportion plus faible de malades avec un mélanome de stade IV habitant à moins de 50 km du CHU de Limoges par rapport à chacun des autres stades, mais plus de la moitié (56%) habitaient entre 50 et 100 km du CHU de Limoges. Les différences entre les stades étaient moindres pour les distances supérieures à 100 km.

Tableau 7 : Localisation géographique des malades et stade du mélanome au diagnostic

	Total	Stade I (N=69)	Stade II (N=168)	Stade III (N=82)	Stade IV (N=25)	p-value
Département d'habitation						
Charente	18	4 (5,8)	9 (5,4)	3 (3,7)	2 (8,0)	0,619
Corrèze	71	9 (13,0)	35 (20,8)	19 (23,2)	8 (32,0)	
Creuse	46	10 (14,5)	25 (14,9)	8 (9,8)	3 (12,0)	
Dordogne	32	5 (7,2)	18 (10,7)	7 (8,5)	2 (8,0)	
Haute-Vienne	133	34 (49,3)	61 (36,3)	33 (40,2)	5 (20,0)	
Autres	44	7 (10,1)	20 (11,9)	12 (14,6)	5 (20,0)	
Distance CHU-domicile						
< 50 km	133	34 (49,3)	63 (37,5)	31 (37,8)	5 (20,0)	0,014
50 – 100 km	128	21 (30,4)	64 (38,1)	29 (35,4)	14 (56,0)	
100 – 200 km	79	13 (18,8)	40 (23,8)	22 (26,8)	4 (16,0)	
> 200 km	4	1 (1,4)	1 (0,6)	0	2 (8,0)	

III.7. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les variables significatives étaient la réalisation de la recoupe du mélanome et la présence de la mutation BRAF, et dans une moindre mesure la progression pour l'évolution à 1 an et à 2 ans.

Tableau 8 : Analyse multivariée

Source	Pr > χ^2	Odds ratio	Odds ratio Borne inf. (95%)	Odds ratio Borne sup. (95%)
Recoupe	0,028	63,657	1,557	2602,678
BRAF muté	0,069	30,857	0,763	1247,788
Evolution à 1 an (progression)	0,057	0,000	0,000	1,413
Evolution 2 ans (progression)	0,081	1503,395	0,407	5546560,640

III.8. Enquête de pratique

Vingt CHU français ont répondu à l'enquête de pratique, qui s'est clôturée le 1^{er} septembre 2023 : Brest, Lyon, Marseille, Besançon, Toulon, Avicenne, Bordeaux, Nîmes, Clermont-Ferrand, Limoges, Rouen, Montpellier, Nice, Nancy, Nantes, Rouen, Cochin, Rennes, Créteil. Chaque réponse pouvait comporter plusieurs choix.

L'intitulé de départ était : « *Chez les malades ≥ 80 ans ayant un mélanome avec un Breslow ≥ 1 mm ou métastatique de primitif inconnu ...* »

20 réponses

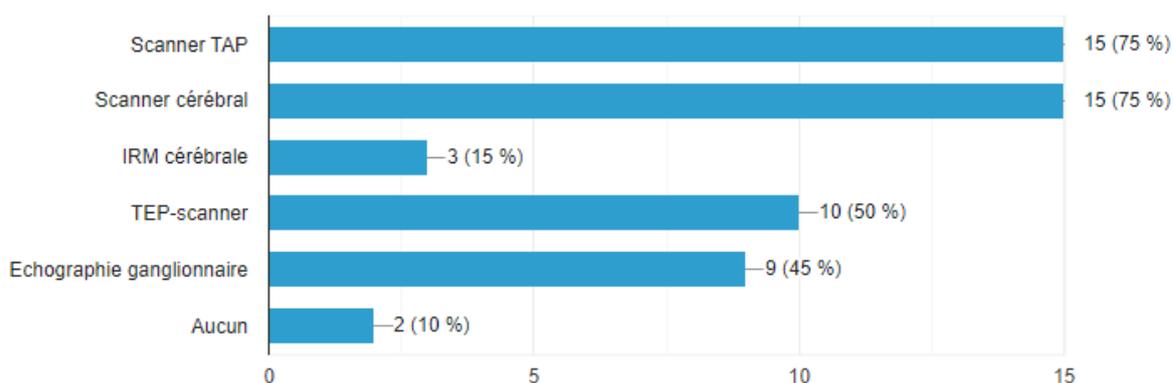


Figure 23 : Quel bilan d'imagerie au diagnostic proposez-vous ?

20 réponses

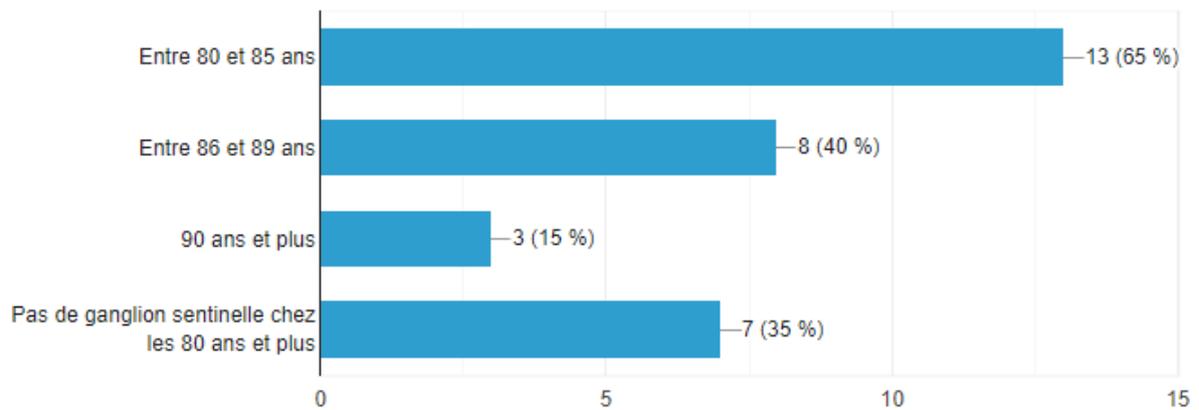


Figure 24 : Vous proposez la réalisation du ganglion sentinelle selon les recommandations ESMO de 2022 chez des malades non métastatiques d'emblée âgés de ...

20 réponses

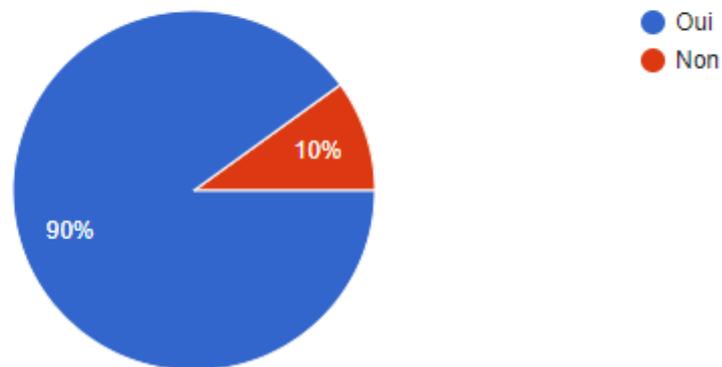


Figure 25 : Proposez-vous un traitement adjuvant chez des malades ≥ 80 ans ayant eu un ganglion sentinelle positif ou ayant eu une métastase réséquée ?

Les deux réponses négatives à cette question mettaient en exergue la balance bénéfice-risque pour laquelle l'âge peut faire pencher en défaveur d'un traitement uniquement « préventif », bien que cela dépende en réalité de l'âge physiologique du patient.

18 réponses

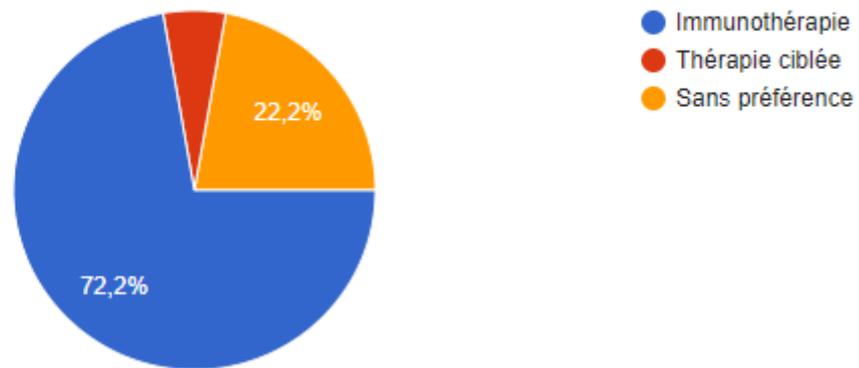


Figure 26 : Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente, chez un malade ≥ 80 ans muté BRAF, vous proposez préférentiellement, en adjuvant ...

Parmi ces réponses :

- 44,4% justifiaient ce choix par une meilleure tolérance.
- 27,8% une meilleure efficacité.
- 11,1% une voie d'administration plus aisée.
- 5,6% un suivi plus rapproché avec la thérapie ciblée par rapport à l'immunothérapie.
- 28% mettaient en avant la préférence du malade, ses comorbidités, son autonomie, sa compréhension et la nécessité d'une discussion avec le patient.

20 réponses

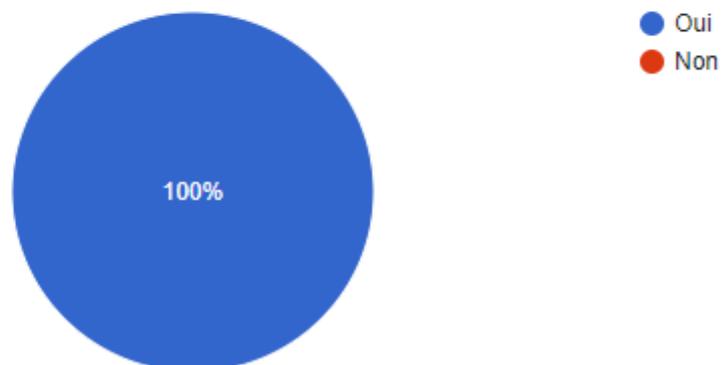


Figure 27 : Proposez-vous un traitement au stade métastatique en 1ère ligne ?

20 réponses

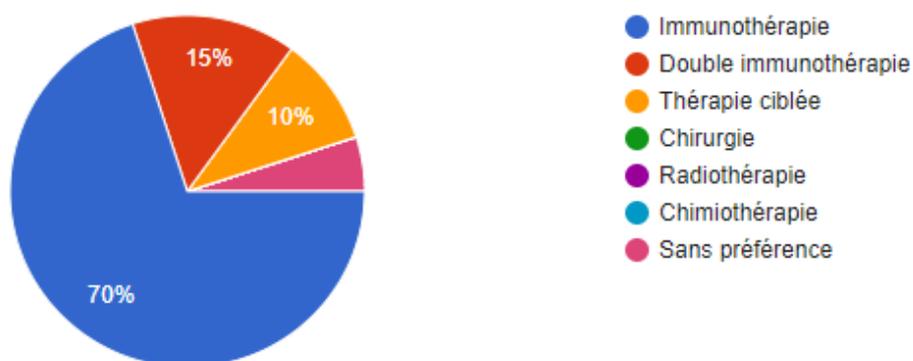


Figure 28 : Chez un malade ≥ 80 ans muté BRAF, proposez-vous préférentiellement au stade métastatique en 1ère ligne ...

Parmi ces réponses :

- 60% justifiaient ce choix par une meilleure efficacité.
- 35% par une meilleure tolérance.
- 15% mettaient en avant le contexte du malade notamment son état général et ses comorbidités, avec une préférence pour une double immunothérapie *low dose* le cas échéant.
- 10% choisissent plutôt selon l'agressivité de la maladie.
- 5% mettent en avant le rythme de suivi et la tolérance, surtout de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée comparées à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

17 réponses

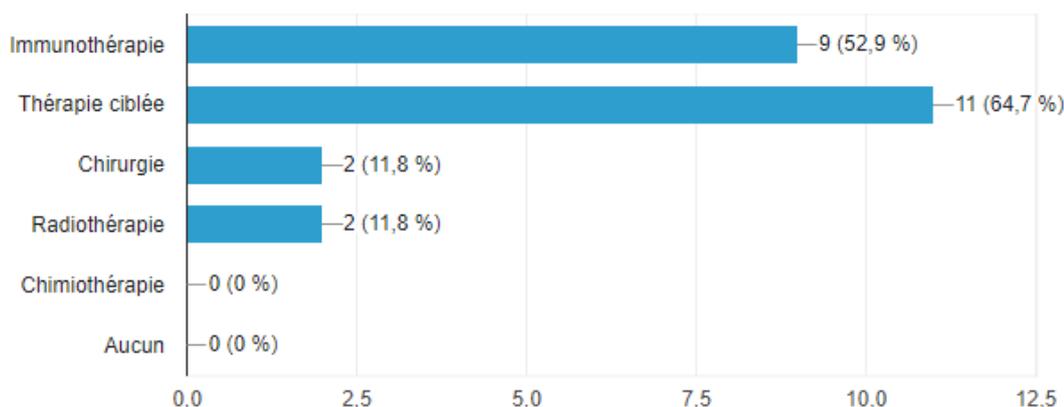


Figure 29 : Proposez-vous un traitement en cas de rechute, et préférentiellement le(s)quel(s) ?

20 réponses

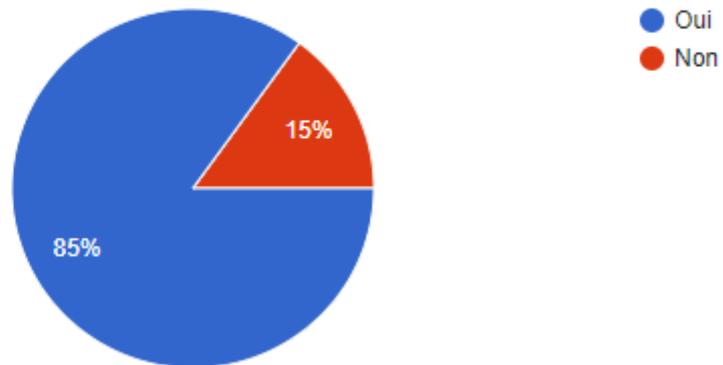


Figure 30 : Demandez-vous un avis onco-gériatrique pour vos malades \geq 80 ans ?

20 réponses

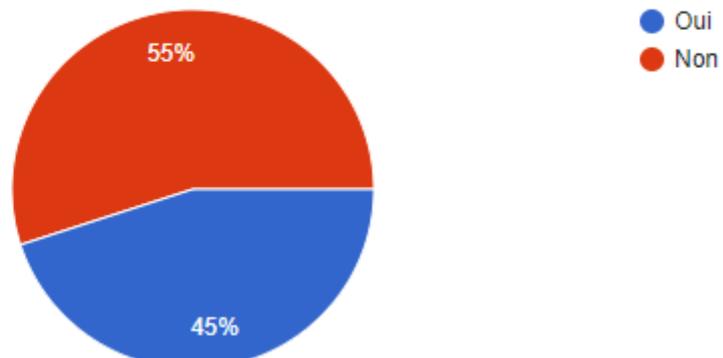


Figure 31 : Demandez-vous un avis des nutritionnistes pour vos malades \geq 80 ans ?

20 réponses

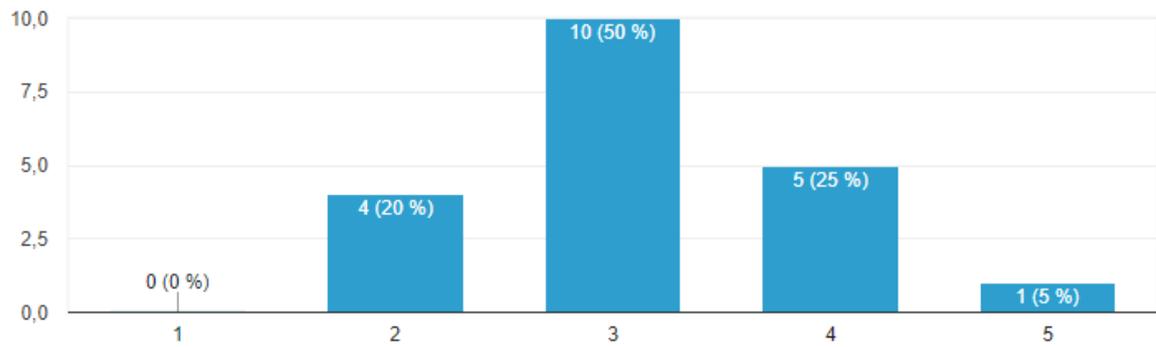


Figure 32 : Dans votre pratique de prise en charge du mélanome, estimez-vous que la proportion de malades \geq 80 ans occupe une place ... (1 = peu importante ; 5 = très importante)

20 réponses

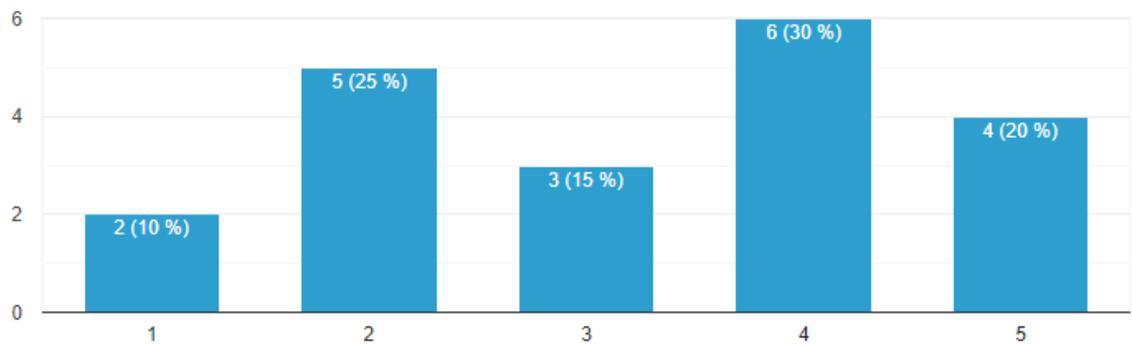


Figure 33 : Estimez-vous que votre prise en charge du mélanome chez les malades \geq 80 ans est différente de celle des patients de $<$ 80 ans ? (1 : pas du tout d'accord ; 5 : tout à fait d'accord)

IV. Discussion

IV.1. Analyse des principaux résultats

IV.1.1. Critère de jugement principal

- Bilan réalisé au diagnostic

Peu d'études traitent des pratiques de bilan d'extension initial entre sujets âgés et sujets plus jeunes. Une étude française de 2013 montrait que ce bilan était plus souvent réalisé chez les moins de 70 ans par rapport aux 70 ans et plus ($p = 0,01$), et que ces derniers avaient plus souvent un bilan par radiographie thoracique et échographie abdominale par rapport aux plus jeunes ($p > 0,001$), les recommandations françaises en vigueur jusqu'en 2005 proposant encore ce type de bilan. Il n'y avait en revanche pas de différence concernant la réalisation d'un TEP-scanner, d'un scanner ou d'une échographie ganglionnaire. (141)

Notre étude quant à elle montre une différence entre les deux groupes d'âge concernant la réalisation du bilan d'extension initial : les ≥ 80 ans étaient plus souvent concernés par l'absence totale de bilan d'extension (15,5% vs 2,4%, $p < 0,0001$) mais aussi par la réalisation d'un bilan d'extension incomplet. Néanmoins, quel que soit le groupe d'âge, la majorité des bilans incomplets s'expliquait par l'absence d'échographie ganglionnaire. Le scanner permettant de visualiser d'éventuelles adénopathies, il a pu être considéré comme suffisant dans certains cas. De plus, la réalisation de l'échographie ganglionnaire devait généralement se faire en externe, à l'initiative du patient, ce qui a pu contribuer à certains manquements. L'absence totale de bilan d'extension s'intégrait le plus souvent dans le cadre d'un refus total de prise en charge de la part du patient.

Dans notre étude, parmi les malades éligibles, le ganglion sentinelle était beaucoup plus souvent réalisé parmi les < 80 ans que parmi les ≥ 80 ans (78,3% versus 44,2%, $p < 0,0001$), fait relaté dans la littérature (142) et particulièrement marqué chez les sujets ayant un mélanome de la tête ou du cou (143). Ceci est probablement en lien avec une complexité accrue du geste chirurgical et à un plus grand risque d'effets indésirables, notamment chez les sujets âgés.

Le principal argument avancé pour ne pas réaliser de ganglion sentinelle chez les patients âgés est leur espérance de vie limitée et la probabilité plus élevée de décès lié à autre pathologie que de la récurrence ou de l'évolution du mélanome. Néanmoins, la tendance actuelle à l'augmentation de l'espérance de vie repousse régulièrement l'âge auquel cette question se pose et encourage à prendre en compte les comorbidités plutôt que l'âge civil en lui-même. (144) De plus, le traitement plus tardif d'une récurrence du mélanome peut constituer un cas plus complexe à prendre en charge que la simple réalisation d'un ganglion sentinelle. (145) Dans le cas de notre étude, les mélanomes de la tête et du cou constituaient en effet une grande partie des cas d'abstention de réalisation du ganglion sentinelle, mais la pandémie de Covid 19 a également provoqué de nombreuses d'annulations de ce geste dans un contexte de crise sanitaire où seuls les examens essentiels étaient réalisés.

Notre étude n'a pas montré de différence significative concernant le résultat du ganglion sentinelle, bien que la littérature ait mis en évidence une relation inversement proportionnelle entre l'âge et la positivité du ganglion sentinelle. (146) (147) Ceci suggère qu'avec l'âge, le mélanome métastase plus fréquemment par voie hématogène sans envahissement loco-régional ganglionnaire, (148) notamment du fait d'une dysfonction lymphatique. (149) Une étude espagnole récente de 2022 est pourtant en faveur d'une tendance inverse, avec un taux de positivité du ganglion sentinelle d'autant plus élevé chez les 75 ans et plus qu'il existe une ulcération du primitif. (150)

- Traitements

Recoupe chirurgicale du mélanome :

De façon étonnante dans notre étude, il y avait significativement plus de recoupes non réalisées ou réalisées avec des marges inférieures à celles des recommandations dans le groupe < 80 ans par rapport aux \geq 80 ans (20,2% contre 6,2% ; $p < 0,06$). La littérature est plutôt en faveur de l'inverse : dans une revue de la littérature australienne de 2016, seuls 58,1% des 85 ans ou plus avaient une recoupe chirurgicale adaptée. L'âge avancé et la situation du mélanome sur le visage et le cou étaient significativement associés à des marges de recoupe inférieures aux recommandations, (143) ces localisations étant plus complexes à prendre en charge chirurgicalement pour de simples raisons anatomiques. Une étude française de 2013 mettait en évidence des résultats similaires avec 5,0% de marges inférieures aux recommandations chez les moins de 70 ans contre 16,8% chez les 70 ans et plus ($p < 0,001$). (141) La plus forte propension à réaliser des marges minimales ou des exérèses sans recoupe chez les sujets âgés peut s'expliquer par la proportion plus importante des chirurgies dites « de propreté » chez les sujets altérés, réalisées uniquement pour le confort du malade en cas de tumeur volumineuse et/ou symptomatique. Toutefois, une étude australienne mettait en exergue que malgré le mauvais pronostic de ces mélanomes avec une recoupe minimale, peu de décès étaient en fait liés au mélanome, surtout chez les \geq 90 ans, probablement du fait des multiples comorbidités associées pouvant induire le décès avant la récurrence du mélanome. (142)

Dans le cas de notre étude au CHU de Limoges, la majorité des recoupes incomplètes l'étaient en profondeur car elles n'atteignaient pas le fascia tandis que les marges latérales pouvaient être adéquates. Dans d'autres cas, il s'agissait du refus des malades ou des limites de l'équipe chirurgicale du fait de l'âge, de l'état général, du caractère délabrant ou des limites anatomiques.

Traitements systémiques, en adjuvant ou en métastatique :

Il y avait dans notre étude significativement plus souvent un traitement adjuvant initié chez les < 80 ans ayant une indication que chez les \geq 80 ans (97% versus 81,2%, $p = 0,001$). A l'inverse, une étude française de 2013 (141) ne montrait pas de différence concernant l'initiation d'un traitement adjuvant chez les < 70 ans par rapport aux \geq 70 ans ($p = 0,35$) mais plutôt une différence significative entre les deux groupes d'âge pour la proposition d'un traitement adjuvant (58,8% vs 18,9%, $p < 0,001$) et pour la complétion du traitement adjuvant (65,9% vs 26,7%, $p = 0,004$). Néanmoins, cette étude est difficilement comparable avec la nôtre puisque le traitement adjuvant en 2013 était l'interféron alpha, source d'effets indésirables bien plus

fréquents que l'immunothérapie ou la thérapie ciblée. Dans 50% des cas, l'interféron alpha était d'ailleurs arrêté pour cause d'effets indésirables.

En situation métastatique, une étude nord-américaine rétrospective analysant des malades atteints de mélanome entre 2004 et 2015 montrait que les ≥ 80 ans était le groupe d'âge recevant le moins fréquemment de l'immunothérapie (interféron alpha et anti-CTLA4 ou anti-PD1) ($p < 0,0001$) et de la chimiothérapie (dont inhibiteurs de BRAK et de MEK) ($p < 0,0001$). (146) Une étude néerlandaise de 2020 (137) montrait que les < 39 ans étaient plus souvent traités par thérapie ciblée en première ligne que les ≥ 40 ans, ce qui peut s'expliquer par la fréquence de la mutation BRAF d'autant plus élevée que le sujet est jeune. (137) (151) Il n'y avait pas de différence significative pour la simple immunothérapie mais les plus jeunes étaient plus souvent traités par double immunothérapie, (137) ce qui est largement compréhensible du fait des effets indésirables plus nombreux qu'elle peut entraîner.

L'emploi de thérapeutiques différentes selon l'âge peut sembler contradictoire avec les données de la littérature qui sont non seulement en faveur d'une efficacité de l'immunothérapie chez les sujets âgés similaire aux plus jeunes, mais aussi d'une fréquence similaire d'effets indésirables, (133) (152) ce qui a également été démontré pour la thérapie ciblée. (75) (136) La tendance à initier moins fréquemment un traitement systémique chez un malade âgé s'explique aisément par les comorbidités augmentant en sévérité avec l'âge, faisant craindre une morbidité accrue liée aux traitements. (142)

Dans notre étude, il y avait une différence significative entre les deux groupes d'âge seulement pour la 1^{ère} ligne de traitement en situation métastatique. On notait une proportion plus élevée de sujets ≥ 80 ans non traités malgré une indication (12,5% *versus* 3,4%, $p = 0,001$) et l'absence de double immunothérapie dans ce groupe d'âge alors qu'elle représentait le traitement de 33,9% des < 80 ans. Ces résultats sont plutôt similaires à ceux de la littérature. (137) (146)

En revanche, pour les 2^{ème} et 3^{ème} lignes de traitement métastatique, il n'y avait pas de différence entre les < 80 ans et les ≥ 80 ans, que ce soit l'initiation ou le type de traitement instauré. Cette divergence avec la littérature peut s'expliquer par une patientèle au CHU de Limoges plus âgée que la moyenne nationale, favorisant une prise en charge similaire entre malades âgés et plus jeunes et modifiant les habitudes thérapeutiques. Il faut cependant rappeler que les traitements adjuvants étaient significativement moins souvent initiés chez les ≥ 80 ans dans notre étude. Cette différence entre adjuvant et métastatique peut être expliquée par un contexte moins urgent chez les malades en situation adjuvante, qui préfèrent ne pas risquer d'effets indésirables pour un « simple traitement préventif ».

Enfin, il n'y avait pas de différence concernant la raison de l'arrêt des traitements en situation métastatique. La survenue d'effets indésirables de grade III ou IV à l'origine d'un arrêt de traitement n'est donc pas surreprésentée chez les ≥ 80 ans, ce qui concorde avec la littérature où la tolérance est décrite comme similaire. On observe un pourcentage plus important de décision d'arrêt de traitement chez les ≥ 80 ans et de progression à l'origine d'un arrêt de traitement chez les < 80 ans, sans que cela ne soit significatif.

IV.1.2. Critères de jugement secondaires

• Caractéristiques du mélanome

Une étude française montrait une proportion significativement plus élevée de mélanomes situés sur la tête et le cou chez les sujets âgés de plus de 70 ans par rapport aux plus jeunes (29,4% contre 8,7%, $p < 0,001$), et à l'inverse une proportion moindre sur le tronc et les membres inférieurs (141), ce qui est en accord avec notre étude (28,6% contre 15,4% pour la tête et le cou, 15,5% contre 28,5% pour le tronc, $p < 0,001$) et avec d'autres études de la littérature (122) (142). La tête et le cou étant des zones particulièrement exposées aux UV, une photo-exposition prolongée durant toute la vie peut expliquer ces localisations préférentielles chez les sujets âgés et notamment des mélanomes de Dubreuilh d'évolution lente.

Alors que le type histopathologique le plus fréquent dans la population générale est le SSM, le sujet âgé présente plus souvent un LMM (142), type favorisé par une photo-exposition chronique, expliquant la localisation préférentielle du visage. Le deuxième type notablement fréquent chez le sujet âgé est le mélanome nodulaire (122) (153), associé à un stade évolué au diagnostic. De façon surprenante, notre étude n'a pas trouvé de différence significative concernant le type histopathologique, avec néanmoins une petite prédominance de LMM chez les sujets ≥ 80 ans (8,3% *versus* 3,5%) et de SSM chez les < 80 ans (47,3% *versus* 39,3%). La proportion non négligeable d'agriculteurs retraités en Limousin laisse en effet suggérer une survenue plus fréquente de LMM dans cette population étant donné leur photo-exposition importante et prolongée.

La littérature est en faveur d'un indice de Breslow supérieur à la moyenne générale chez les malades âgés, qui est de 2,3 à 3,7 mm en moyenne selon les études (154) (141), contre 1,35 mm chez les plus jeunes. (122) Notre étude montrait une différence significative entre les deux groupes d'âge avec un indice Breslow moyen à 4,0 mm chez les < 80 ans et à 4,9 mm chez les ≥ 80 ans ($p < 0,001$), ce qui était supérieur à la moyenne rapportée dans la littérature. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer des mélanomes plus épais chez les sujets âgés : l'immunosénescence, la prévalence plus élevée de mélanomes nodulaires, les effets d'une photo-exposition prolongée, un diagnostic retardé en lien avec des consultations moins fréquentes et une détérioration de la vision. (142) Dans notre étude, l'indice de Breslow particulièrement élevé pourrait s'expliquer par l'activité très agricole de la Nouvelle-Aquitaine et donc à l'exposition solaire à la fois intense et prolongée, et par des difficultés à consulter un dermatologue, certains départements comme la Creuse en étant totalement dépourvu.

La mutation BRAF est associée au jeune âge (151) (137), ce qui est également le cas dans notre étude (23,8% chez les < 80 ans, 9,5% chez les ≥ 80 ans, $p < 0,01$).

• Survenue d'effets indésirables

Notre étude ne montre pas de différence entre les deux groupes d'âge concernant la survenue d'effets indésirables suite à la réalisation du ganglion sentinelle.

Une étude prospective en 2023 objectivait une proportion significativement plus importante de complications post-opératoires à type de lymphocèles chez les 70 ans et plus par rapport aux moins de 70 ans (20% contre 2,1%, $p = 0,004$) avec de plus un retard de cicatrisation ($p = 0,004$). Ces complications étaient néanmoins moins importantes que dans le cas d'un curage

ganglionnaire, bien plus morbide. (155) Certains auteurs considèrent l'âge comme un facteur de risque de complications post-opératoires au même titre que la localisation inguinale et le nombre de ganglions retirés. (156) (157) Ce phénomène n'est pas toujours mis en évidence puisqu'une étude de cohorte plus conséquente de 2019 ne mettait pas en évidence de lien entre l'âge avancé et la survenue d'effets indésirables post-chirurgicaux. (158) Ces différentes observations suggèrent que l'âge seul n'est pas suffisant pour prédire un risque de complications et ne doit pas être l'unique argument pour ne pas réaliser ce geste dont l'impact pronostique et thérapeutique est démontré. (145)

Concernant les effets indésirables liés aux traitements médicaux, une étude aux Pays-Bas ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes d'âge pour les anti-PD1, les anti-CTLA4 et les inhibiteurs de BRAF et de MEK, mais le *cut-off* des deux groupes d'âge était beaucoup plus bas que dans notre étude puisqu'il était à 40 ans. (137) De multiples études sont néanmoins en faveur d'une fréquence similaire voire inférieure d'effets indésirables chez les sujets âgés par rapport aux plus jeunes, que le *cut-off* soit à 65 ou à 75 ans, traités par simple immunothérapie ou par thérapie ciblée. On note une propension aux effets indésirables cutanés chez les plus âgés et aux effets indésirables endocrinologiques chez les plus jeunes. (159) (160) (161) (135) (162) Une autre étude a même comparé les effets indésirables de grade II et plus liés aux anti-PD1 entre les 65-79 ans et les 80-100 ans, et n'a pas trouvé de différence entre les deux groupes (22,8% vs 25,6%). Il était également à noter une différence concernant le taux de réponse complète, meilleur dans le groupe le plus âgé (47,9% vs 20,0%, $p = 0,001$). (163)

La double immunothérapie par Nivolumab associé à l'Ipilimumab est connue pour provoquer plus de toxicités qu'une simple immunothérapie ou qu'une thérapie ciblée. Malgré tout, la littérature est plutôt en faveur d'une fréquence d'effets indésirables similaire entre malades âgés et malades plus jeunes, comme dans une récente étude nord-américaine comparant les malades de moins de 75 ans aux malades de 75 ans et plus, qui ne montre pas de différence significative concernant la survenue d'effets indésirables de grade II à IV (69% chez les moins de 75 ans, 63% chez les 75 ans et plus), ni pour la complétion des 4 cycles de traitement (28% vs 35%). (164)

Dans notre étude, nous n'avons pas non plus trouvé de différence entre nos deux groupes d'âge concernant la survenue d'effets indésirables de grade III ou IV, mais nous n'avons pas fait de différence entre thérapie ciblée, immunothérapie simple ou double ni chimiothérapie.

- Evolution

Plusieurs études montrent une survie diminuée chez les sujets âgés dans un contexte de mélanome. (165) (148) (166) Ceci pourrait s'expliquer par l'association de l'âge élevé à des critères histopronostiques péjoratifs comme l'indice de Breslow élevé (167), l'ulcération, l'index mitotique élevé (168), la régression (148) et le type nodulaire (169). Il existe malgré tout un paradoxe avec le ganglion sentinelle puisque celui-ci s'avère plus souvent négatif avec l'âge (170), mais il pourrait s'agir d'une sensibilité altérée de la technique liée au vieillissement ou d'une physiopathologie différente du mélanome chez le sujet âgé où le réseau lymphatique serait moins impliqué que chez les plus jeunes.

Dans notre étude, on remarque effectivement une rémission complète moindre à 1 an et à 2 ans d'évolution chez les ≥ 80 ans, bien que les taux de décès soient très similaires entre les deux groupes d'âge à 1 an, 2 ans et 3 ans. A l'image de la littérature, ceci peut s'expliquer par

un indice de Breslow plus élevé chez les 80 ans et plus, une localisation plus fréquente sur la tête et le cou, plus difficilement accessible au traitement chirurgical, une réalisation moins fréquente du ganglion sentinelle, mais aussi un OMS plus élevé pouvant être en relation avec davantage de comorbidités. En revanche, il n'y avait pas de différence significative pour le type histologique et le résultat du ganglion sentinelle, qui sont des facteurs pronostiques, ni pour les différents traitements utilisés en 2^{ème} et 3^{ème} ligne.

Sur un plan social, plusieurs facteurs sont à l'origine d'un retard diagnostique chez les sujets âgés et donc d'un moins bon pronostic. On peut citer : une attention moindre aux changements sur la peau, une incapacité à les voir du fait d'une baisse de la vision, et une faible participation aux campagnes de dépistage. (171) (172) (173)

- Lien entre la situation géographique des malades et l'avancée du mélanome au diagnostic

Il existe une plus grande densité de dermatologues en milieu urbain qu'en milieu rural, ce qui laisse supposer de plus grandes difficultés à consulter pour les patients, surtout parmi la population âgée où les déplacements sont parfois complexes et limités. En conséquence, les malades peuvent repousser leur consultation voire y renoncer, et ainsi se présenter à des stades plus avancés de leur mélanome.

Une récente étude américaine a montré que l'âge et la distance avec le cabinet de dermatologie étaient significativement associés avec le nombre de mélanomes diagnostiqués chez un malade. Il n'y avait en revanche pas de différence pour l'indice de Breslow ou le suivi (174), à l'inverse d'une autre étude en 2007 ayant trouvé une hausse de 0,6% de l'indice de Breslow pour chaque *mile* de distance supplémentaire. (175) Une autre étude américaine en 2017 a montré des résultats similaires avec un risque d'indice de Breslow élevé de 58% supérieur lorsque le malade habite à plus de 50 *miles* d'un cabinet de dermatologie ($p \leq 0,0001$), et quatre fois plus de risque de présenter un stade métastatique au diagnostic ($p \leq 0,0001$). (176) Une étude irlandaise en 2021 montrait également une association positive entre distance et indice de Breslow. (177)

Dans notre étude, nous n'avons pas démontré de lien entre la situation géographique du malade et le Breslow. Il existait seulement une relation significative entre la distance avec le CHU et le stade au diagnostic, les malades de stade IV étant moins nombreux à habiter à moins de 50 km ($p = 0,014$). Cette relation moins franche que dans les études citées précédemment peut s'expliquer par un système de soins différent, l'accès aux spécialistes étant plus aisé en France qu'aux Etats-Unis malgré le manque de dermatologues dans certaines régions.

- Analyse multivariée

L'analyse multivariée révèle deux critères véritablement indépendants que sont la réalisation de la recoupe chirurgicale et la présence d'une mutation BRAF, ce qui conforte leur importance. A un degré moindre, on note la progression du mélanome à 1 an et à 2 ans.

- Enquête de pratique

A notre connaissance, aucune autre enquête de pratique n'a été réalisée en France concernant la prise de charge du mélanome chez le sujet âgé depuis le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées.

Les réponses allaient plutôt en faveur de la réalisation d'un bilan d'extension au diagnostic, que ce soit par un scanner CTAP et échographie ganglionnaire ou par un TEP-scanner, et seuls 10% ne réalisent habituellement aucun bilan d'extension chez les malades âgés de 80 ans ou plus.

En revanche, 35% des services de dermatologie des CHU interrogés ne proposent habituellement pas la réalisation du ganglion sentinelle chez les ≥ 80 ans. La fréquence de réalisation semble diminuer avec l'âge du malade puisque 65% l'effectuent habituellement chez les malades entre 80 et 85 ans contre 15% chez les ≥ 90 ans. Cette diminution se justifie aisément par les effets indésirables possibles pouvant être plus morbides chez un sujet âgé déjà fragile, mais aussi par l'intérêt limité d'un projet de traitement adjuvant du fait d'une espérance de vie déjà limitée. En revanche, en cas de ganglion sentinelle positif, 90% des répondants proposent un traitement adjuvant, les 10% restants arguant une balance bénéfice-risque négative à cet âge.

Dans le cas d'un traitement adjuvant, 72,2% instaurent plutôt une immunothérapie et seulement 5,6% une thérapie ciblée. La principale motivation de ce choix est la tolérance (44,4%), suivie de l'efficacité (27,8%), mais 28% évoquent l'importance du profil du malade, de ses comorbidités, de son état général et de ses préférences.

En cas de situation métastatique, 100% des répondants instaurent habituellement un traitement, probablement en raison d'une balance bénéfice-risque plus délicate à apprécier en situation adjuvante qu'en situation métastatique. En situation métastatique, 70% proposent en premier lieu un traitement par immunothérapie, 15% par double immunothérapie et 10% par thérapie ciblée. Les 5% restants n'ont pas de préférence. La prédominance de l'immunothérapie en première ligne se retrouve dans les recommandations européennes de 2022 (8) qui préconisent effectivement l'immunothérapie en première ligne, qu'elle soit simple ou double, et que le malade soit muté BRAF ou non. Chez un sujet âgé, la double immunothérapie peut être redoutée du fait de ses nombreuses toxicités, mais 5% des répondants évoquent la possibilité de réaliser une double immunothérapie *low dose* afin de diminuer les risques tout en traitant plus fort. Dans tous les cas, plusieurs sondés insistent sur l'importance de la situation clinique, préférant tout de même une thérapie ciblée en cas d'évolution rapide de la maladie, ce qui est également proposé dans les recommandations de 2022.

En cas de rechute, 64,7% initient une thérapie ciblée et 52,9% une immunothérapie, ce qui concorde également avec les recommandations européennes.

Parmi les sondés, 85% demandent habituellement l'avis d'un onco-gériatre pour leurs malades âgés de 80 ans ou plus, mais seulement 45% demandent l'avis d'un nutritionniste. Dans la pratique, le nutritionniste est plutôt appelé quand la prise en charge est déjà avancée, en cas de dénutrition sous traitement ou du fait de l'évolution de la maladie. En revanche, l'onco-gériatre entre très tôt dans la prise en charge puisqu'il peut conseiller sur le traitement le plus adapté à chaque malade grâce à une évaluation gériatrique standardisée.

Au total, la prise en charge des malades ≥ 80 ans semble occuper une part moyenne puisque 50% des participants notent leur place dans la pratique quotidienne à 3 sur une échelle de 1 à 5. En revanche, les avis sont très partagés quant à l'estimation d'une prise en charge différente entre les malades ≥ 80 ans et les malades < 80 ans (*figure 33*). Il serait logique de penser que les sujets âgés relèvent d'une prise en charge différente car ils sont différents tant sur le plan physiologique que pathologique. Néanmoins, les études récentes étant plutôt en faveur d'une efficacité et d'une tolérance similaires des différents traitements entre sujets âgés et sujets jeunes, une prise en charge semblable paraît assez bien adaptée.

IV.2. Intérêts et limites de l'étude

• Intérêts de l'étude

Cette étude documente la prise en charge diagnostique et thérapeutique du mélanome chez les sujets âgés de 80 ans ou plus et les différences en vraie vie avec les sujets plus jeunes, interrogation peu traitée dans la littérature malgré son importance croissante liée au vieillissement de la population et au développement des thérapeutiques disponibles. Il s'agit d'une étude ayant un large effectif puisqu'elle comporte 344 sujets au total, ce qui permet d'avoir une bonne représentativité des malades pris en charge au CHU de Limoges.

Depuis l'arrivée sur le marché des nouvelles thérapeutiques que sont l'immunothérapie et la thérapie ciblée, nous n'avons pas connaissance d'un état des lieux aussi exhaustif, ce qui pourrait permettre d'orienter de futures pistes de recherche.

Les résultats sont intéressants notamment car ils suggèrent des fréquences d'effets indésirables similaires entre les deux groupes d'âge, ce qui encourage à une prise en charge semblable quel que soit l'âge.

L'enquête de pratique met en évidence des habitudes de prise en charge variables selon les centres, ce qui souligne le manque de recommandations claires concernant les sujets âgés et l'importance de l'expérience personnelle.

• Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif pouvant induire un biais de classement, et le caractère unique de l'examineur recueillant les données pouvant conduire à un biais d'évaluation.

De plus, il s'agit d'une étude descriptive avec un pourcentage de perdus de vue entre 13% et 27% à 3 ans, susceptible d'être à l'origine d'un biais d'attrition. Le nombre de sujets ≥ 80 ans est également limité par rapport aux plus jeunes.

Cette étude monocentrique décrit la prise en charge des mélanomes au CHU de Limoges, et ses résultats ne sont donc pas représentatifs de la population nationale. De plus, l'étude concernait les malades dont le diagnostic a été réalisé entre 2018 et 2022 et ne prend ainsi pas en compte les récentes avancées thérapeutiques notamment l'élargissement du traitement adjuvant et la mise en place de traitements néo-adjuvants. Les prises en charge

chirurgicales autres que l'exérèse initiale ou la recoupe, ou par radiothérapie, ne sont pas non plus répertoriées ici.

Concernant l'enquête de pratique, elle n'est pas complètement représentative car moins de la moitié des services de dermatologie des CHU français contactés ont répondu à l'enquête. Elle était également limitée par ses multiples réponses fermées et par la difficulté à répondre sans situation clinique précise, seulement sur un critère d'âge civil.

IV.3. Perspectives

Les résultats de l'étude PRICHAME80 sont en faveur de quelques divergences entre sujets âgés et sujets jeunes, concernant les caractéristiques intrinsèques du mélanome mais aussi sa prise en charge, qui se retrouvent également dans la littérature. Toutefois, elle met en évidence une tolérance et une évolution à 3 ans sans différence significative entre les sujets âgés de 80 ans ou plus et les sujets plus jeunes, ce qui suggère qu'une prise en charge similaire quel que soit l'âge serait adaptée.

Des études de plus grande ampleur seraient nécessaires pour mieux appréhender la prise en charge du mélanome chez le sujet âgé ; il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique et de plus grand effectif pour mieux caractériser les différences et les similitudes entre sujet âgé et sujet plus jeune, de façon plus représentative, à un niveau au moins national. Ce type d'étude pourrait permettre d'élaborer des recommandations pour la prise en charge du sujet âgé concernant le diagnostic et le traitement, mais aussi l'aspect multidisciplinaire incluant l'appel aux onco-gériatres et aux nutritionnistes.

On pourrait également imaginer une étude analysant l'impact sur le malade du mélanome et de sa prise en charge, notamment l'évolution de l'OMS, d'échelles d'autonomie, de qualité de vie et de dépression, intégrer des facteurs socio-économiques, et rechercher une différence en fonction de l'âge. Ce travail pourrait permettre d'encourager une approche plus biopsychosociale.

Conclusion

Le mélanome est un cancer grave et de plus en plus fréquent dont la prise en charge est en pleine évolution, surtout sur le plan des thérapeutiques disponibles et leurs indications.

L'étude PRICHAME80 permet de réaliser premier un état des lieux en France sur le plan diagnostique, thérapeutique (y compris la tolérance des traitements) et pronostique du mélanome chez le sujet âgé.

Les caractéristiques du mélanome revêtent quelques spécificités chez le sujet âgé notamment son type histopathologique, sa localisation, la présence d'une mutation BRAF, mais aussi son mode d'extension métastatique, fait intéressant à prendre en compte puisque cela peut avoir des implications pronostiques et thérapeutiques.

Notre étude met en lumière certains éléments intéressants pour la pratique clinique, notamment l'apparente bonne tolérance des différents traitements chez les malades de 80 ans ou plus, ce qui peut encourager à ne pas modifier nos habitudes de prise en charge face à un sujet âgé atteint de mélanome.

Les différences de prise en charge mises en évidence sur l'enquête de pratique mettent en lumière l'absence de recommandations spécifiques pour la prise en charge du sujet âgé et l'influence de la propre expérience du soignant. Néanmoins, au vu des résultats en faveur d'une globale similarité entre les deux groupes d'âge, des recommandations identiques semblent adéquates.

Des études prospectives à plus grande échelle seraient nécessaires pour estimer l'intérêt de recommandations spécifiques, surtout dans le contexte actuel d'expansion des indications de traitements et de vieillissement de la population.

Références bibliographiques

1. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie?fbclid=IwAR0Y4fXo3Gkpp_waY2hrG7CFLXv-qfIYa2t-g_V58MWd0lt5UjWueBQbBxo
2. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 janv 2022;386(1):24-34.
3. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. nov 2022;23(11):1378-88.
4. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
5. Dossier complet – Région de la Nouvelle-Aquitaine (75) | Insee [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=REG-75>
6. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res*. avr 2012;22(2):114-22.
7. Hogue L, Harvey VM. Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Cutaneous Melanoma in Skin of Color Patients. *Dermatol Clin*. oct 2019;37(4):519-26.
8. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. déc 2019;30(12):1884-901.
9. Hollestein LM, Van Den Akker SAW, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, De Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol*. févr 2012;23(2):524-30.
10. Les cancers en France, https://www.e-cancer.fr/content/download/98709/1075998/file/Les-cancers-en-France-edition-2013_v2.pdf.
11. Institut National du Cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome cutané. mars 2021;
12. Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J*. mars 2012;18(2):176-84.
13. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. juill 2022;170:236-55.
14. Lao CD, Demierre MF, Sondak VK. Targeting events in melanoma carcinogenesis for the prevention of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. nov 2006;6(11):1559-68.

15. Bonaventure J, Domingues MJ, Larue L. Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of melanocytes and melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* mai 2013;26(3):316-25.
16. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* févr 2007;445(7130):843-50.
17. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Adv Dermatol Allergol.* 2013;1:30-41.
18. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, et al. What are melanocytes *really* doing all day long...? *Exp Dermatol.* sept 2009;18(9):799-819.
19. ResearchGate [Internet]. [cité 27 août 2023]. Figure 3. The simplified scheme of the melanin synthesis in melanocytes... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-simplified-scheme-of-the-melanin-synthesis-in-melanocytes-during-melanogenesis-The_fig2_236622051
20. Passeron T, Ballotti R, Ortonne JP. Mélanogénèse. *EMC - Dermatol-Cosmétologie.* nov 2005;2(4):204-16.
21. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res.* févr 2007;20(1):2-13.
22. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci.* 7 juin 2013;14(6):12222-48.
23. Valejo Coelho MM, Matos TR, Apetato M. The dark side of the light: mechanisms of photocarcinogenesis. *Clin Dermatol.* sept 2016;34(5):563-70.
24. Brozyna A, Zbytek B, Granese J, Carlson JA, Ross J, Slominski A. Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma. *Expert Rev Dermatol.* août 2007;2(4):451-69.
25. Murad A, Désirée R. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *Prim CARE.* 2001;
26. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges.
27. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* déc 2012;10(1):85.
28. Ottaviano M, Giunta E, Tortora M, Curvietto M, Attademo L, Bosso D, et al. BRAF Gene and Melanoma: Back to the Future. *Int J Mol Sci.* 27 mars 2021;22(7):3474.
29. Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 2020;61(7):562.
30. Vu HL, Aplin AE. Targeting mutant NRAS signaling pathways in melanoma. *Pharmacol Res.* mai 2016;107:111-6.
31. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, Risk Factors, Prevention, and Early Detection of Melanoma. *Surg Clin North Am.* oct 2014;94(5):945-62.

32. Vranic S, Serman N, Glibo M, Serman L, Bukvic Mokos Z. Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 21 avr 2022 [cité 28 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/7378>
33. Goldsmith LA, Askin FB, Chang AE, Cohen C, Dutcher JP, Gilgor RS, et al. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma: NIH Consensus Development Panel on Early Melanoma. *JAMA*. 9 sept 1992;268(10):1314-9.
34. Silva JH, de Sá BCS, de Ávila ALR, Landman G, Neto JPD. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics*. janv 2011;66(3):493-9.
35. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: A follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol*. déc 1998;39(6):923-32.
36. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. sept 2005;41(14):2040-59.
37. Wu S, Cho E, Li WQ, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer Among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol*. 1 mai 2016;183(9):824-33.
38. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):45-60.
39. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 27 nov 2006;120(5):1116-22.
40. Karimi K, Lindgren TH, Koch CA, Brodell RT. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. sept 2016;17(3):389-403.
41. Mukamal KJ. Alcohol consumption and self-reported sunburn: A cross-sectional, population-based survey. *J Am Acad Dermatol*. oct 2006;55(4):584-9.
42. Yamauchi T, Shangraw S, Zhai Z, Ravindran Menon D, Batta N, Dellavalle RP, et al. Alcohol as a Non-UV Social-Environmental Risk Factor for Melanoma. *Cancers*. 13 oct 2022;14(20):5010.
43. Brewer JD. Malignant Melanoma in Solid Transplant Recipients: Collection of Database Cases and Comparison With Surveillance, Epidemiology, and End Results Data for Outcome Analysis. *Arch Dermatol*. 1 juill 2011;147(7):790.
44. Pollitt RA, Clarke CA, Shema SJ, Swetter SM. California Medicaid Enrollment and Melanoma Stage at Diagnosis. *Am J Prev Med*. juill 2008;35(1):7-13.
45. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Revisiting the ABCD Criteria. *JAMA*. 8 déc 2004;292(22):2771.
46. Bologna JL. *Dermatologie : l'essentiel*. 2018.

47. Thomas L. Manuel de dermoscopie. 2021.
48. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early Detection of Thick Melanomas in the United States: Beware of the Nodular Subtype. Arch Dermatol [Internet]. 1 juin 2005 [cité 29 janv 2023];141(6). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.141.6.745>
49. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. In: Kaufman HL, Mehnert JM, éditeurs. Melanoma [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 29 janv 2023]. p. 107-29. (Cancer Treatment and Research; vol. 167). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5_4
50. Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WHC. Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. Clin Dermatol. mai 2002;20(3):276-8.
51. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, et al. Clinical and Dermoscopic Characteristics of Desmoplastic Melanomas. JAMA Dermatol. 1 avr 2013;149(4):413.
52. Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. J Am Coll Surg. janv 1995;180(1):65-71.
53. Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 2017.
54. Thuaire A, Nicot R, Boileau M, Raoul G, Descarpentries C, Mouawad F, et al. Oral mucosal melanoma – A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 1 oct 2022;123(5):e425-32.
55. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). Exp Ther Med. déc 2021;22(6):1428.
56. Le mélanome de l'uvée : Symptomes et Traitements du cancer de l'œil [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/le-melanome-de-luvee>
57. Martin RCG, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? Am J Surg. déc 2005;190(6):927-32.
58. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Référentiel Collège de Dermatologie. 2021.
59. Piris A, Mihm MC. Progress in Melanoma Histopathology and Diagnosis. Hematol Oncol Clin North Am. juin 2009;23(3):467-80.
60. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. J Cutan Pathol. mai 2008;35(5):433-44.
61. Elder D. Lever's histopathology of the skin. 2009.
62. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2019;146(3):204-14.
63. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. juill 2022;170:256-84.

64. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. *CA Cancer J Clin.* nov 2017;67(6):472-92.
65. Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2015;142(1):26-36.
66. Société française de dermatologie. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. 2017;
67. Wilkinson AN. Immunotherapy. *Can Fam Physician.* juill 2021;67(7):512-5.
68. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;
69. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* nov 2018;29(11):2208-13.
70. Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 1 mai 2020;131:68-75.
71. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1480-92.
72. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2019;37(11):867-75.
73. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2018;19(5):603-15.
74. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2017;14(8):463-82.
75. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):30-9.
76. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2016;17(9):1248-60.
77. Girod M, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Leccia MT, Dutriaux C, et al. Mutations BRAF non-V600E/K dans le mélanome métastatique : description moléculaire, fréquence, et

efficacité de la thérapie ciblée dans une cohorte nationale prospective. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC*. nov 2022;2(8):A99-100.

78. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring *c-Kit* Mutation or Amplification. *J Clin Oncol*. 20 juill 2011;29(21):2904-9.
79. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol*. 1 janv 2000;18(1):158-158.
80. Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*. févr 2003;13(1):97-103.
81. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 15 janv 2006;106(2):375-82.
82. Verschraegen CF, Kleeberg UR, Mulder J, Rumke P, Truchetet F, Czarnetzki B, et al. Combination of cisplatin, vindesine, and dacarbazine in advanced malignant melanoma. A phase II study of the eortc malignant melanoma cooperative group. *Cancer*. 15 sept 1988;62(6):1061-5.
83. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Iulio JD, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 1 juin 2012;13(6):589-97.
84. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.
85. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 20 nov 2020;38(33):3925-36.
86. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 17 sept 2020;383(12):1139-48.
87. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced *BRAF* -Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 10 janv 2023;41(2):186-97.
88. Laporte. Comparaison des réponses thérapeutiques durables dans le mélanome métastatique, par modèle de guérison flexible paramétrique : une étude de vie réelle sur une cohorte de 273 patients. 2022;
89. Macaire C, Lefevre W, Dalac S, Montaudié H, Legoupil D, Dereure O, et al. Efficacité sur la survie globale de la poursuite de l'immunothérapie à la progression dans le mélanome

- avancé : estimation à partir de la cohorte MELBASE. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. nov 2022;2(8):A48-9.
90. Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y, et al. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann Oncol*. sept 2022;33:S1408.
 91. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. févr 2021;27(2):301-9.
 92. Ascierto PA, Blank C, Eggermont AM, Garbe C, Gershenwald JE, Hamid O, et al. The "Great Debate" at Melanoma Bridge 2022, Naples, December 1st–3rd, 2022. *J Transl Med*. 18 avr 2023;21:265.
 93. Okroglic L, Oules B, Kramkimel N, Darbord D, Lheure C, Franck N, et al. Intérêt du suivi de l'ADN tumoral circulant dans le mélanome avancé. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. nov 2022;2(8):A50.
 94. Marguet T, Hurbin A, Mouret S, Gauchez AS, Trabelsi S, Leccia MT, et al. L'IGF-1 sérique : possible marqueur pronostique du mélanome et de réponse aux traitements par thérapie ciblée ? *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. nov 2022;2(8):A98.
 95. Moore MM, Geller AC, Warton EM, Schwalbe J, Asgari MM. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. *J Am Acad Dermatol*. oct 2015;73(4):630-6.
 96. Collège national des enseignants de Gériatrie. *Gériatrie*. 2021.
 97. Vieillesse et santé [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 98. Allocations et aides aux personnes âgées [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N392>
 99. Dossier complet – Département de la Haute-Vienne (87) | Insee [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87>
 100. Robert-Bobée I. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050.
 101. Bouchon JP. 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Rev Prat*. 1984;
 102. Décennie pour le vieillissement en bonne santé, Organisation Mondiale de la Santé, Mai 2020.
 103. Khan KT, Hemati K, Donovan AL. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin*. sept 2019;37(3):453-74.
 104. Rolland Y, Benetos A, Gentic A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieillesse*. déc 2011;9(4):387-90.

105. Tchalla A, Laubarie-Mouret C, Cardinaud N, Gayot C, Rebiere M, Dumoitier N, et al. Risk factors of frailty and functional disability in community-dwelling older adults: a cross-sectional analysis of the FREEDOM-LNA cohort study. *BMC Geriatr.* 19 sept 2022;22:762.
106. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 mars 2001;56(3):M146-57.
107. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet.* mars 2013;381(9868):752-62.
108. Nouveaux modes d'organisation des soins destinés à optimiser les parcours de soins des personnes âgées en risque de perte d'autonomie, Haute Autorité de Santé, mai 2015.
109. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 20 août 2014;32(24):2595-603.
110. Puts MTE, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SMH. Use of Geriatric Assessment for Older Adults in the Oncology Setting: A Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 8 août 2012;104(15):1134-64.
111. Aliamus V, Adam C, Druet-Cabanac M, Dantoine T, Vergnenegre A. Impact de l'évaluation gériatrique sur la décision de traitement en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir.* nov 2011;28(9):1124-30.
112. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, éditeur. *PLoS ONE.* 11 déc 2014;9(12):e115060.
113. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncol Williston Park N.* nov 2000;14(11A):221-7.
114. Institut National du Cancer. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatry/Epidemiologie?fbclid=IwAR0Wc45jme381HNXWTB0LieuJZzEaRw-Y7T-t5sPGM5FVwcH7rzAho5929w>
115. Patel J, Baptiste BA, Kim E, Hussain M, Croteau DL, Bohr VA. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis.* 31 déc 2020;41(12):1625-34.
116. Intano GW, Cho EJ, McMahan CA, Walter CA. Age-related Base Excision Repair Activity in Mouse Brain and Liver Nuclear Extracts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 mars 2003;58(3):B205-11.
117. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med.* déc 2015;21(12):1424-35.
118. Vilenchik MM, Knudson AG. Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 28 oct 2003;100(22):12871-6.
119. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis.* 1 janv 2010;31(1):9-18.

120. Kennedy SR, Salk JJ, Schmitt MW, Loeb LA. Ultra-Sensitive Sequencing Reveals an Age-Related Increase in Somatic Mitochondrial Mutations That Are Inconsistent with Oxidative Damage. Van Houten B, éditeur. PLoS Genet. 26 sept 2013;9(9):e1003794.
121. Srivastava S. The Mitochondrial Basis of Aging and Age-Related Disorders. Genes. 19 déc 2017;8(12):398.
122. Purim KSM, Bonetti JPC, Silva JYF, Marques LB, Pinto MCS, Ribeiro LC. Características do melanoma em idosos. Rev Colégio Bras Cir. 2020;47:e20202441.
123. Cancer Research UK [Internet]. 2015 [cité 5 avr 2023]. Melanoma skin cancer incidence statistics. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer/incidence>
124. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. Melanoma Res. juin 2010;20(3):163-70.
125. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany: Trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. Cancer. 15 sept 2006;107(6):1331-9.
126. Iacono D, Vitale MG, Basile D, Pelizzari G, Cinausero M, Poletto E, et al. Immunotherapy for older patients with melanoma: From darkness to light? Pigment Cell Melanoma Res. mai 2021;34(3):550-63.
127. Hurez V, Padrón ÁS, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts. Clin Exp Immunol. 18 déc 2016;187(1):53-63.
128. Orloff M. Melanoma Immunotherapy in the Elderly. Curr Oncol Rep. févr 2018;20(2):20.
129. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. N Engl J Med. 22 janv 2015;372(4):320-30.
130. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
131. Ibrahim T, Mateus C, Baz M, Robert C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. Cancer Immunol Immunother. oct 2018;67(10):1571-8.
132. Ridolfi L, De Rosa F, Petracci E, Tanda ET, Marra E, Pigozzo J, et al. Anti-PD1 antibodies in patients aged ≥ 75 years with metastatic melanoma: A retrospective multicentre study. J Geriatr Oncol. avr 2020;11(3):515-22.
133. Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, Falandry C, Amini-Adlé M, Thomas L, et al. Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma. JAMA Dermatol. janv 2018;154(1):82-7.
134. Archibald WJ, Victor AI, Strawderman MS, Maggiore RJ. Immune checkpoint inhibitors in older adults with melanoma or cutaneous malignancies: The Wilmot Cancer Institute experience. J Geriatr Oncol. avr 2020;11(3):496-502.

135. Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, Johnpulle RAN, Rubin K, Rubinstein SM, et al. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *The Oncologist*. 1 août 2017;22(8):963-71.
136. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1867-76.
137. Van Der Kooij MK, Wetzels MJAL, Aarts MJB, Van Den Berkmortel FWPJ, Blank CU, Boers-Sonderen MJ, et al. Age Does Matter in Adolescents and Young Adults versus Older Adults with Advanced Melanoma; A National Cohort Study Comparing Tumor Characteristics, Treatment Pattern, Toxicity and Response. *Cancers*. 27 juill 2020;12(8):2072.
138. Saiag P, Aegerter P, Lebbé C, Wolkenstein P, Dupin N, Descamps V, et al. Valeur pronostique de la mutation BRAFV600 dans le mélanome au stade III AJCC. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2014;141(12, Supplement):S231-2.
139. Alicea GM, Rebecca VW, Goldman AR, Fane ME, Douglass SM, Behera R, et al. Changes in Aged Fibroblast Lipid Metabolism Induce Age-Dependent Melanoma Cell Resistance to Targeted Therapy via the Fatty Acid Transporter FATP2. *Cancer Discov*. 1 sept 2020;10(9):1282-95.
140. Daste A, Chakiba C, Domblides C, Gross-goupil M, Quivy A, Ravaud A, et al. Targeted therapy and elderly people: A review. *Eur J Cancer*. déc 2016;69:199-215.
141. Ciocan D, Barbe C, Aubin F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Velten M, et al. Distinctive Features of Melanoma and Its Management in Elderly Patients: A Population-Based Study in France. *JAMA Dermatol*. 1 oct 2013;149(10):1150.
142. Rees MJ, Liao H, Spillane J, Speakman D, McCormack C, Donahoe S, et al. Melanoma in the very elderly, management in patients 85 years of age and over. *J Geriatr Oncol*. sept 2018;9(5):488-93.
143. Rees MJ, Liao H, Spillane J, Speakman D, McCormack C, Donahoe S, et al. Localized melanoma in older patients, the impact of increasing age and comorbid medical conditions. *Eur J Surg Oncol EJSO*. sept 2016;42(9):1359-66.
144. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, Salti GI. Melanoma in the Elderly Patient. *Arch Surg*. 1 oct 2003;138(10):1135-8.
145. Sabel MS, Kozminski D, Griffith K, Chang AE, Johnson TM, Wong S. Sentinel Lymph Node Biopsy Use Among Melanoma Patients 75 Years of Age and Older. *Ann Surg Oncol*. juill 2015;22(7):2112-9.
146. Bateni SB, Johns AJ, Gingrich AA, Gholami S, Bold RJ, Canter RJ, et al. Elderly Age Is Associated With More Conservative Treatment of Invasive Melanoma. *Anticancer Res*. mai 2020;40(5):2895-903.
147. Sassen S, Shaw HM, Colman MH, Scolyer RA, Thompson JF. The Complex Relationships Between Sentinel Node Positivity, Patient Age, and Primary Tumor Desmoplasia: Analysis of 2303 Melanoma Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol*. févr 2008;15(2):630-7.

148. Chao C, Martin RCG, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation Between Prognostic Factors and Increasing Age in Melanoma. *Ann Surg Oncol*. mars 2004;11(3):259-64.
149. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-Related Lymphatic Dysfunction in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. juin 2009;16(6):1548-52.
150. Jimenez PR, Reymundo A, Delgado Y. 33609 Factors associated with sentinel lymph node status in elderly melanoma patients: A real practice cohort. *J Am Acad Dermatol*. sept 2022;87(3):AB60.
151. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K *BRAF*-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2012;18(12):3242-9.
152. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
153. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of Growth in Melanomas: Characteristics and Associations of Rapidly Growing Melanomas. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 déc 2006 [cité 10 avr 2023];142(12). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.142.12.1551>
154. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant Melanoma in the Elderly: Different Regional Disease and Poorer Prognosis. *J Cancer*. 2011;2:538-43.
155. Bobircă F, Tebeică T, Pumnea A, Dumitrescu D, Alexandru C, Banciu L, et al. The Characteristics of Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma and the Particularities for Elderly Patients—Experience of a Single Clinic. *Diagnostics*. 1 mars 2023;13(5):926.
156. Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, Feinmesser M, Gutman H. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol EJSO*. oct 2004;30(8):851-6.
157. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective International Cooperative Group Trial. *Ann Surg Oncol*. avr 2006;13(4):491-500.
158. Solari N, Bertoglio S, Boscaneanu A, Minuto M, Reina S, Palombo D, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with malignant melanoma: analysis of post-operative complications. *ANZ J Surg*. sept 2019;89(9):1041-4.
159. Fox B, de Toro Carmena M, Álvarez Álvarez R, Calles Blanco A, López López C, Pérez Ramírez S, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor immunotherapy in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. avr 2020;22(4):555-62.
160. Paderi A, Fancelli S, Caliman E, Pillozzi S, Gambale E, Mela MM, et al. Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients: An Observational Study. *Curr Oncol*. 25 août 2021;28(5):3259-67.

161. Darwin A, Skinner A, Reed DR, Tanvetyanon T. Immune-Related Toxicity Among Adolescent and Young Adult with Melanoma as Compared with the Elderly. *J Adolesc Young Adult Oncol* [Internet]. 5 déc 2022 [cité 15 août 2023]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jayao.2021.0180>
162. Becquart O, Oriano B, Dalle S, Mortier L, Leccia MT, Dutriaux C, et al. Tolerance and Effectiveness of Targeted Therapies in Aged Patients with Metastatic Melanoma. *Cancers*. 18 juin 2021;13(12):3042.
163. Ben-Betzalel G, Steinberg-Silman Y, Stoff R, Asher N, Shapira-Frommer R, Schachter J, et al. Immunotherapy comes of age in octagenarian and nonagenarian metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer*. févr 2019;108:61-8.
164. Stoff R, Grynberg S, Asher N, Laks S, Steinberg Y, Schachter J, et al. Efficacy and toxicity of Ipilimumab-Nivolumab combination therapy in elderly metastatic melanoma patients. *Front Oncol*. 7 nov 2022;12:1020058.
165. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol*. 15 août 2001;19(16):3622-34.
166. Huayllani MT, Sisti A, Restrepo DJ, Boczar D, Cochuyt JJ, Spaulding AC, et al. Desmoplastic Melanoma: Clinical Characteristics and Survival in the US Population. *Cureus* [Internet]. 18 juin 2019 [cité 19 août 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/20635-desmoplastic-melanoma-clinical-characteristics-and-survival-in-the-us-population>
167. Grange F, Barbe C, Aubin F, Lipsker D, Granel-Brocard F, Velten M, et al. Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated With Thick Melanomas: A Population-Based, Case-Case Study in France. *Arch Dermatol*. 1 déc 2012;148(12):1370.
168. Tas F, Erturk K. Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 4 oct 2017 [cité 5 avr 2023]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1439>
169. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: Patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. mai 2003;48(5):694-701.
170. Staius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer*. 15 juin 2001;91(12):2401-8.
171. Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, Brooks DR, Miller DR, Halpern A, et al. Strategies for improving melanoma education and screening for men age \geq 50 years: findings from the American Academy of Dermatological National Skin Cancer Sreening Program. *Cancer*. 1 oct 2002;95(7):1554-61.
172. Testori A, Stanganelli I, Della Grazia L, Mahadavan L. Diagnosis of melanoma in the elderly and surgical implications. *Surg Oncol*. déc 2004;13(4):211-21.

173. Oliveria SA, Christos PJ, Halpern AC, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Evaluation of factors associated with skin self-examination. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. nov 1999;8(11):971-8.
174. Parisi R, Huppertz J, Potolski A, Tracey V. Distance to diagnosing dermatology provider as a predictor of multiple melanoma diagnoses. *J Am Acad Dermatol*. juill 2022;87(1):216-8.
175. Stitzenberg KB, Thomas NE, Dalton K, Brier SE, Ollila DW, Berwick M, et al. Distance to Diagnosing Provider as a Measure of Access for Patients With Melanoma. *Arch Dermatol [Internet]*. 1 août 2007 [cité 17 août 2023];143(8). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.8.991>
176. Snyder BM, Mounessa JS, Fazzari M, Caravaglio JV, Kretowicz A, Braunberger T, et al. Greater distance to an academic medical center is associated with poorer melanoma prognostic factors: The University of Colorado Experience. *Dermatol Online J [Internet]*. 2017 [cité 17 août 2023];23(11). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/9qz0p2bz>
177. Bowe SB, Gallagher CG, O'Connell MOC, Paul LP. To assess the relationship between distance travelled to dermatology clinic and Breslow thickness of melanoma at diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]*. déc 2021 [cité 17 août 2023];35(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17515>

Annexes

Annexe 1. Score de fragilité clinique de Rockwood.....	96
Annexe 2. Score G8 (ONCODAGE) (112)	97

Annexe 1. Score de fragilité clinique de Rockwood

	1	Très bonne condition physique Les personnes de cette catégorie sont robustes, actives, pleines d'énergie et motivées. Elles s'entraînent régulièrement et présentent la meilleure forme dans leur tranche d'âge.
	2	Moyennement actif Les personnes de cette catégorie ne présentent aucun symptôme pathologique actif , mais ne sont pas en aussi bonne forme que les personnes de la catégorie 1. Elles sont moyennement actives ou temporairement très actives , p. ex. de manière saisonnière.
	3	Se débrouille bien Les symptômes pathologiques de ce groupe de personnes sont bien contrôlés, mais, en dehors de la marche dans le cadre d'activités quotidiennes, elles ne bougent pas régulièrement .
	4	Vulnérable Même si elles ne dépendent pas d'aides externes au quotidien , les personnes de cette catégorie sont souvent limitées dans leurs activités en raison de leurs symptômes pathologiques . Elles se plaignent fréquemment de fatigue diurne et/ou rapportent que les activités quotidiennes prennent plus de temps.
	5	Faiblement fragile Les personnes de cette catégorie sont manifestement ralenties dans leurs activités et ont besoin d'aide lors d'activités exigeantes telles que les affaires financières, le transport, les tâches ménagères lourdes et la gestion des médicaments.
	6	Moyennement fragile Les personnes de cette catégorie ont besoin d'aide pour toutes les activités extra-ménagères et la gestion financière . A la maison, elles ont souvent des difficultés avec les escaliers et nécessitent éventuellement d'être guidées ou légèrement assistées pour s'habiller.
	7	Très fragile En raison de handicaps physiques ou cognitifs, les personnes de cette catégorie dépendent complètement d'une aide externe pour les soins corporels. Leur santé est toutefois stable . La probabilité de décès dans les 6 prochains mois est faible.
	8	Extrêmement fragile Dépendant complètement d'une assistance et se rapprochant de la fin de vie . Les personnes de cette catégorie se rétablissent rarement de maladies légères.
	9	Malade en phase terminale Personnes de cette catégorie ont une espérance de vie <6 mois . La catégorie se réfère à des personnes qui ne présentent autrement aucun signe de fragilité .

Annexe 2. Score G8 (ONCODAGE) (112)

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Prise en charge du mélanome chez les sujets âgés de 80 ans ou plus (étude PRICHAME80)

Le mélanome est un cancer cutané dont le pronostic est sombre lorsqu'il est métastatique. Son incidence en augmentation en fait un problème de santé publique bien que les thérapeutiques soient en pleine évolution et améliorent considérablement la survie. La population vieillissante constitue un autre enjeu de santé publique, et sa fragilité peut influencer les modalités de prise en charge notamment en contexte oncologique.

L'étude PRICHAME80 incluait 344 malades suivis au CHU de Limoges entre 2018 et 2022 pour un mélanome de Breslow supérieur ou égal à 1 mm ou métastatique de primitif inconnu, afin de comparer la prise en charge diagnostique et thérapeutique entre les sujets de 80 ans ou plus et les sujets de moins de 80 ans.

Les résultats montraient des différences significatives concernant le type histopathologique du mélanome, sa localisation, la présence d'une mutation BRAF, mais aussi de la fréquence de réalisation d'un bilan d'extension, d'un ganglion sentinelle et des traitements initiés en première ligne métastatique. En revanche, il n'y avait pas différence significative concernant les traitements initiés en 2^{ème} et 3^{ème} lignes, la survenue d'effets indésirables de grade III ou IV ni sur l'évolution à 3 ans.

Notre étude encourage une prise en charge similaire entre sujets âgés et sujets plus jeunes au vu du profil de tolérance et de l'efficacité des traitements malgré des différences intrinsèques.

Mots-clés : mélanome, sujet âgé, oncologie, immunothérapie, thérapie ciblé

Management of melanoma in subjects aged 80 and over (PRICHAME80 study)

Melanoma is a skin cancer with a poor prognosis when metastatic. Its rising incidence makes it a public health problem, even though treatments are evolving rapidly and considerably improving survival. The ageing population is another public health issue, and its frailty may influence management methods, particularly in the oncological context.

The PRICHAME80 study included 344 patients followed up at Limoges University Hospital between 2018 and 2022 for a melanoma with a Breslow greater than or equal to 1 mm or metastatic melanoma of unknown origin, in order to compare diagnostic and therapeutic management between subjects aged 80 or over and those under 80.

The results showed significant differences in the histopathological type of melanoma, its location and the presence of a BRAF mutation, as well as in the frequency of extension work-up, sentinel lymph node and first-line metastatic treatment. On the other hand, there was no significant difference in treatments initiated in 2nd and 3rd lines, in the occurrence of grade III or IV adverse events, or in 3-year outcomes.

Our study encourages similar management between older and younger subjects, in view of the safety profile and efficacy of treatments, despite intrinsic differences.

Keywords: melanoma, elderly, oncology, immunotherapy, targeted therapy

