

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-28

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Laurie Blachier

née le 8 septembre 1989 à Cavaillon

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 2018

Dépistage ciblé du mélanome en Loire Atlantique et Vendée : Comparaison de l'incidence au sein d'une population ayant participé à un dépistage ciblé et une population avec un suivi médical habituel ; facteurs liés à l'épaisseur du mélanome.

Président : Madame le Professeur Gaëlle Quéreux

Directeur de thèse : Docteur Cédric Rat

TABLE DES MATIERES

1. Remerciements	3
2. Abréviations.....	5
3. Introduction.....	6
4. Matériel et méthode	10
4.1. Design et setting.....	10
4.2. Sélection des patients et période de l'étude	10
4.3. Recueil de données	11
4.4. Mesure des principales données.....	11
4.5. Tests statistiques	12
4.6. Comité d'éthique.....	12
5. Résultats.....	13
5.1. Patients inclus	13
5.2. Caractéristiques démographiques des patients.....	14
5.3. Incidences du mélanome dans les groupes dépistage ciblé et suivi médical habituel	16
5.4. Comparaison des caractéristiques histologiques.....	18
5.5. Facteurs liés à l'épaisseur du mélanome.....	20
6. Discussion.....	24
6.1. Résultats principaux.....	24
6.2. Forces et faiblesses	24
6.3. Interprétation des résultats et comparaison aux données de la littérature.....	25
6.3.1. Intérêt du dépistage ciblé.....	25
6.3.2. Régularité de l'examen cutané et surdépistage	26
6.3.3. Participation au dépistage.....	27
6.3.4. Epaisseur des mélanomes.....	27
6.4. Implications pratiques et perspectives	28
7. Conclusion.....	30
8. Bibliographie	31
9. Annexes	37

1. Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Gaëlle Quéreux, je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury et de juger ce travail. Vos travaux sur le mélanome ont été d'une grande aide tout au long de l'étude.

Au Docteur Cédric Rat, merci de m'avoir proposé ce sujet et pour tes conseils tout au long de ce travail.

Au Docteur Jean Michel Nguyen, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail.

Au Docteur Marion Derez-Prel, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour ton soutien et tes précieux conseils. Rien n'aurait été pareil sans ce semestre à Saint Nazaire, et je te remercie par avance pour la suite.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir soutenue depuis le début et pour m'avoir toujours motivée à persévérer malgré les obstacles. Je sais que toutes ces années d'étude ont été, pour vous aussi, éprouvantes. Sans vous je n'y serais jamais arrivée. Merci !

A Lisa, ma Lou, pour tout, tout simplement depuis toujours.

A mes grand parents, d'ici et d'ailleurs, merci de m'avoir toujours encouragée sans jamais me juger.

A ma Zouz, il ne faut pas forcément partager des racines pour faire partie de la même famille, la preuve ! et bien sûr à ma Nora, j'espère que tu seras fière quand tu pourras lire ça.

A Alexandre, merci de partager ma vie et de toujours me soutenir même dans les moments de doute.

Aux personnes m'ayant aidé dans ce travail,

Aurélie Gaultier, Stéphanie Ayrault et Docteur Sandrine Hild.

Docteur Fabienne Empereur, Johanna Silve, Docteur Delphine Lauzeille, merci pour vos conseils et votre relecture ; à toute l'équipe d'ONCOPL merci pour votre soutien ces derniers mois.

A mes amis,

A Marie, ma trab, les années d'étude n'auraient pas eu la même saveur sans toi, merci pour tout !

A Marine et Victoria, mes acolytes de vie, pour le meilleur et pour le pire c'est avec vous. Joyeux anniversaire Manine !

A mes amis d'enfance, Yannick et Charles, quelque soit la distance vous m'avez toujours soutenue ; et à Florian, pour te citer « nous quatre on est fait pour vieillir ensemble ».

A mes amis de la faculté de Marseille, aux plus belles : Morgan, de Marseille à Nantes tu m'as toujours épaulée, Aurélia, Julie, Charlotte, Sonia, Aurélie et au plus beau : Thomas.

A mes « girlz » nantaises, Cécile, Pauline, Charlotte, Julie, décidément la pédiatrie aura permis les plus belles rencontres.

Les urgences un jour, les urgences toujours, Leslie, merci pour ton soutien et ton aide pendant cette thèse ; Korotoumou, Morgane, Pierre-Antoine, merci pour tous les supers moments passés ensemble.

A mes amis de lycée, Emile, Claire et Mathieu, pour votre soutien et tous les beaux moments partagés depuis des années.

A mes amis de Marseille, Elodie, Laurent, Pierre et Julie, merci pour mes plus folles soirées.

Merci à tout ce qui ont participé à l'atelier « 4000 enveloppes en 15 jours » et un merci tout particulier à Kevin le roi de l'enveloppe !

Aux winneuses, qui m'ont appris à persévérer tout en rigolant et que j'ai hâte de retrouver !

2. Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

COPARIME : COhorte de PATients à RIsque de développer un MELanome

SAMSCORE: Self-Assessment of Melanoma Risk score

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

SSM: Superficial Spreading Melanoma

AJCC: American Joint Committee of Cancer

UICC: Union for International Cancer Control

3. Introduction

Le mélanome cutané se positionne au 9^e rang des cancers tous sexes confondus, au 15^e rang des décès par cancer(1) et représente 10% des cancers de la peau en France(1).

Son incidence ainsi que son taux de mortalité sont en constante augmentation en France mais également dans de nombreux pays occidentaux(1). L'incidence a été multipliée par 3.5 entre 1980 et 2012.(1) En France, elle est estimée à 10,8/100 000 chez l'homme et à 11/100 000 chez la femme.(1) La mortalité est estimée à 1,7/100 000 chez l'homme et à 1/100 000 chez la femme. (1,2)

En comparaison, l'incidence du mélanome est estimée à 13,8/100 000 en Amérique du nord, à 14,6/100 000 en Europe du Nord et à 35,1/100 000 en Australie.(1)

Le diagnostic du mélanome est histologique mais sa détection est clinique. Les lésions cutanées étant visibles, la détection de celles-ci repose sur l'examen cutané complet(3), réalisable par tous les médecins. Cet examen suppose de faire déshabiller les patients, 70% des médecins généralistes déclarent le faire souvent et 14% déclarent le faire systématiquement.(4) L'examen est souvent incomplet puisque parmi les médecins faisant déshabiller leurs patients régulièrement, seulement un quart demande à leurs patients de se déshabiller intégralement.(4) Lorsqu'une lésion est estimée suspecte, le patient est orienté vers un dermatologue dans 96% des cas.(4)

Le facteur pronostique principal du mélanome est l'indice de Breslow.(5) Il correspond à l'épaisseur du mélanome. L'évolution du mélanome (stade localisé ou stade métastatique) est corrélée à l'indice de Breslow(6). La survie à 5 ans est de 98,5% pour les mélanomes localisés alors qu'elle est seulement de 19,9% pour les patients atteints de mélanome métastatique.(6,7)

La prévention primaire et secondaire du mélanome sont donc des enjeux de santé publique. Pourtant il n'existe pas à ce jour de recommandations pour un dépistage via un examen cutané complet systématique, ni France(8), ni aux Etats Unis(9,10,11), ni Angleterre(12), ni Australie ou en Nouvelle Zélande(13).

Certains pays ont mis en place des campagnes nationales de dépistage. En Allemagne, le système de sécurité sociale permet ainsi la prise en charge d'un examen cutané complet tous les deux ans pour les personnes de plus de 35 ans.(14)

En Australie, il existe des campagnes de prévention primaire incitant à limiter l'exposition au soleil mais il n'y a pas de campagne de dépistage.(9) Aux Etats Unis, l'USPSTF a conclu en 2009 qu'il n'existait pas de preuves suffisantes pour réaliser un dépistage systématique du mélanome(11,15). En France, la Haute Autorité de Santé conseille une surveillance cutanée régulière chez les patients estimés à risque de développer un mélanome.(8)

L'efficacité d'une procédure de dépistage de masse n'a pas été prouvée et le coût d'une telle campagne pourrait être important(16–18). Une piste à l'avenir serait de concentrer l'énergie des professionnels sur le dépistage des patients estimés à risque de développer un mélanome.(16–20)

Actuellement un patient est estimé à risque s'il présente plusieurs facteurs de risque connus de développer un mélanome. Cependant aucun score de risque n'a été validé de façon prospective en soins primaires(8,19). En 2010, une équipe française (Quéreux et al) s'est intéressée à la création d'un score de risque de développement d'un mélanome. Ce score a été nommé le **SAMscore** : Self-Assessment of Melanoma Risk score.(21) Il se base sur un questionnaire simple, accessible à tous les patients, sans une connaissance médicale particulière (Figure 1). Ce questionnaire, composé de 7 questions, regroupe les facteurs de risque connus du mélanome.

1	J' ai plus de 60 ans	<input type="checkbox"/>
2	J' ai plus de 20 grains de beauté sur l' ensemble des deux bras (bras et avant-bras)	<input type="checkbox"/>
3	J' ai des taches de rousseur	<input type="checkbox"/>
4	Je pense appartenir aux phototypes I ou II Phototype I : <i>peau très claire, cheveux blonds ou roux, yeux clairs, incapacité à bronzer, coups de soleils constants après exposition solaire</i> Phototype II : <i>peau claire, cheveux clairs ou châains, yeux clairs, coups de soleil fréquents</i>	<input type="checkbox"/>
5	Au cours de mon enfance / adolescence, j' ai pris des coups de soleil sévères (rouges, très douloureux, avec cloques, brûlures solaires)	<input type="checkbox"/>
6	J' ai vécu plus d' un an dans un pays à fort ensoleillement (Afrique, Moyen-Orient, DOM-TOM, Sud des USA, Australie...)	<input type="checkbox"/>
7	J' ai déjà eu au cours de ma vie un mélanome	<input type="checkbox"/>
8	Un membre de ma famille proche (parent, enfant, frère ou sœur) a déjà eu un mélanome	<input type="checkbox"/>

Figure 1 : Questionnaire du SAMScore

Une personne est considérée à « haut risque » de développer un mélanome selon ce score s'il existe au moins un des 3 critères suivants :

- avoir 3 facteurs de risques parmi les 7 évoqués dans le questionnaire.
- être âgé de 60 ans ou plus et avoir des taches de rousseur.
- être âgé de moins de 60 ans et présenter plus de 20 grains de beauté sur l'ensemble des deux bras.

Ce score a pour but de séparer les patients en deux groupes selon qu'ils sont ou non à « haut risque » de développer un mélanome. Des études ont mis en évidence un risque 13,8 fois plus important de développer un mélanome dans les populations ainsi identifiées à haut risque. (21,22)

En 2011, le SAMScore a été utilisé pour créer une cohorte de 3917 patients à risque élevé de développer un mélanome (COPARIME). Ces patients ont ensuite été inclus dans une étude de suivi de cohorte (NCT0161053)(23,24). L'équipe de recherche U1232- équipe 2 a proposé à ces patients à risque élevé de mélanome de participer à une étude pilote expérimentant un dépistage

ciblé du mélanome. Chacun des patients a été invité une fois par an par courrier postal à consulter son médecin généraliste, pendant 5 ans, en vue de réaliser un examen cutané complet. En cas de lésion cutanée suspecte, le patient était adressé à un dermatologue. Après avis du spécialiste il était réalisé, si besoin, une biopsie.

Une première évaluation au terme d'une année de suivi avait mis en évidence l'incidence élevée du mélanome dans cette cohorte (229/100 000)(23), rendant compte du bénéfice potentiel d'un dépistage ciblé. Toutefois, l'hypothèse d'un surdépistage initial des cas prévalents dans la population ne pouvait être exclu.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si l'incidence du mélanome restait élevée au terme d'un suivi de 5 ans de la cohorte. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs liés à l'épaisseur du mélanome au moment du diagnostic.

4. Matériel et méthode

4.1. *Design et setting*

Nous avons réalisé une étude rétrospective exploitant les données du registre des cancers de Loire Atlantique et Vendée. La population étudiée était issue des départements de Loire Atlantique et Vendée, départements représentant 1,8 millions d'habitants (moyenne sur 5 ans).

L'étude a été réalisée en deux temps.

Dans un premier temps il a été identifié l'incidence du mélanome au sein de la population étudiée ainsi que les caractéristiques histologiques de ces mélanomes. Cette première partie a été réalisée en comparant 2 groupes distincts au sein de la population étudiée : groupe de patients ayant participé à un dépistage ciblé et groupe de patients ayant eu un suivi médical habituel.

Dans un second temps il a été réalisé une analyse sur les facteurs associés à l'épaisseur du mélanome, au moment du diagnostic, au sein de la population étudiée.

4.2. *Sélection des patients et période de l'étude*

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients ayant eu un mélanome entre avril 2011 et décembre 2015.

Les critères d'inclusions étaient :

- Avoir plus de 18 ans
- Habiter en Loire Atlantique ou en Vendée
- Ne pas avoir d'antécédents personnels de mélanome

Les patients inclus ont ensuite été séparés en deux groupes :

- **Patients ayant participé au dépistage ciblé du mélanome:** patients inclus dans COPARIME.
- **Patients n'ayant pas participé au dépistage et ayant bénéficié d'un suivi médical habituel:** patients hors COPARIME.

4.3. Recueil de données

Les données ont été recueillies via la base de données du registre des cancers de Loire Atlantique et Vendée (association EPIC-PL) en se basant sur nos critères d'inclusions. Afin de s'assurer d'avoir l'intégralité des résultats pour les patients appartenant à COPARIME, ces données ont été croisées à celles recueillies au moment du suivi de la cohorte (Annexe).

Pour chaque patient les données démographiques suivantes ont été recueillies :

- l'âge,
- le sexe,
- la zone d'habitation, classée en rurale et urbaine selon la classification de l'INSEE (urbaine = ville centre, banlieue et ville isolée).

Pour chaque mélanome les données cliniques et histologiques suivantes ont été recueillies :

- la topographie, séparée en zone exposée (visage, cou, membres supérieurs et inférieurs) et non exposée (tronc, organes génitaux externes, muqueuses),
- le comportement in situ ou invasif
- le type morphologique séparé en SSM, Dubreuil, nodulaire, acral et autre,
- l'indice de Breslow en mm,
- le niveau de Clark et Minh de 1 à 5,
- l'existence d'ulcération oui ou non,
- la régression oui ou non.

4.4. Mesure des principales données

L'incidence du mélanome a été calculée de manière brute sur une période de 5 ans (2011 à 2015) puis de manière standardisée, sur l'âge et le sexe, d'année en année. La population de référence, pour la répartition par âge et par sexe, était la population générale totale en Loire Atlantique et Vendée entre 2011 et 2015.

Les classes d'âge présentées étaient basées sur celles utilisées par l'INSEE : 0-19 ans ; 20-39 ans ; 40-59 ans ; 60-74 ans ; 75 ans et plus.

Les chiffres de l'INSEE de 2011 à 2015 ont été utilisés pour avoir la population totale des deux régions par période.

L'épaisseur des mélanomes a été identifiée via l'indice de Breslow en millimètres.

Pour l'étude des facteurs liés à l'épaisseur du mélanome, un seuil a été fixé à 1,5 mm afin de séparer les patients en deux groupes selon la classification AJCC/UICC 1992. De plus il s'agit du seuil à partir duquel un traitement adjuvant par interféron peut être réalisé selon l'AMM.

4.5. Tests statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentage, et les variables quantitatives sous forme de moyenne et d'écart type. Des analyses bivariées ont ensuite été réalisées, pour comparer nos deux populations sur ces différentes variables (dépistage ciblé vs suivi médical habituel et Breslow > 1,5mm vs Breslow < 1,5mm). Pour les variables qualitatives, des tests de chi 2 ont été réalisés ou des tests de Fisher lorsque les effectifs étaient insuffisants. Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney.

Le niveau de significativité, des tests, retenu était de 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées sous Biostatgv et le logiciel R (version 3.4.3).

4.6. Comité d'éthique

Le comité d'éthique du CHU de Tours a donné un avis favorable à la réalisation de l'étude (n°2011-R2-BRD 10/11 –N).

5. Résultats

5.1. *Patients inclus*

3174 patients ont eu un mélanome, en Loire Atlantique et en Vendée, entre avril 2011 et décembre 2015. Parmi eux 24 patients faisaient partie de la cohorte COPARIME et avaient donc bénéficié d'un dépistage cutané ciblé. Il y avait donc 3150 patients dans le groupe des patients n'ayant pas participé au dépistage ciblé.(cf figure 1)

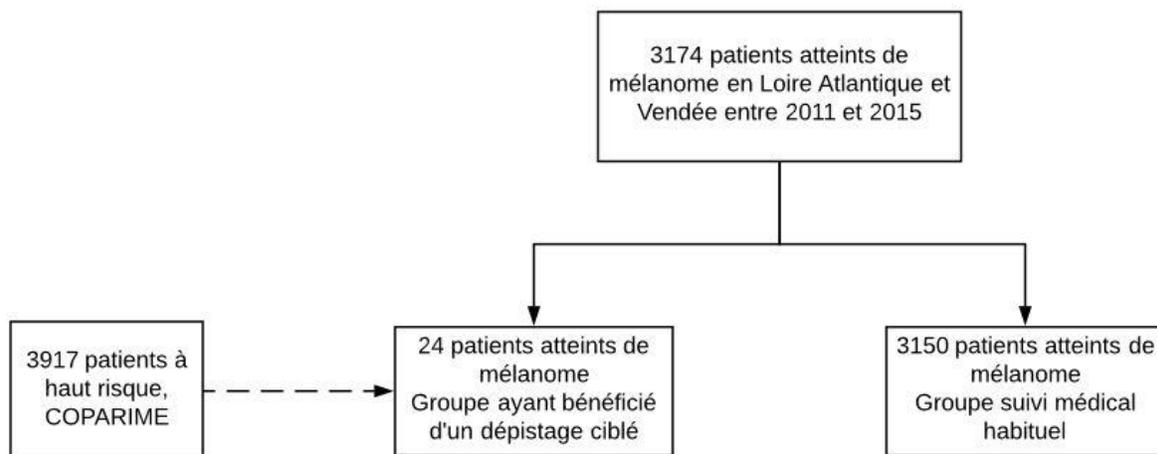


Figure 2 : Patients inclus dans l'étude

5.2. Caractéristiques démographiques des patients

Le tableau 1 ci-après présente et compare les caractéristiques démographiques des patients atteints de mélanome dans le groupe ayant participé au dépistage ciblé (n=24) aux patients atteints de mélanome dans le groupe n'ayant pas participé au dépistage ciblé (n=3150).

Les moyennes d'âge au sein des groupes ayant participé au dépistage ciblé et n'ayant pas participé étaient respectivement de 58,3 ans ($\sigma=15,8$) et de 63,5 ans ($\sigma=15,8$).

La répartition entre hommes et femmes était la suivante : 51,6% de femmes et 48,4% d'hommes.

Dans les deux groupes la population était majoritairement urbaine (81,7%), sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,79$).

Les deux groupes de patients atteints de mélanomes étaient comparables en termes d'âge, de sexe et de lieux d'habitation.

		Total		Dépistage ciblé		Suivi médical habituel		p
		n / μ	% / σ	n / μ	% / σ	n / μ	% / σ	
Nb patients		3174		24		3150		
Sexe	Homme	1536	48,4%	11	45,8%	1525	48,4%	0,76
	Femme	1638	51,6%	13	54,2%	1625	51,6%	
Age (en années)		63,5	15,8	58,3	15,8	63,5	15,8	0,13
Age	[0 - 19]	5	0,2%	0	0%	5	0,2%	0,33
	[20 - 39]	284	8,9%	3	12,5%	281	8,9%	
	[40 - 59]	858	27%	10	41,7%	848	26,9%	
	[60 - 74]	1131	35,6%	6	25%	1125	35,7%	
	[75 - 100]	896	28,2%	5	20,8%	891	28,3%	
Homme	>50 ans	1282	40,4%	8	33,3%	1274	40,4%	0,4
	<50 ans	254	8,0%	3	12,5%	251	7,9%	
Type de communes	Urbain	2593	81,7%	19	79,2%	2574	81,7%	0,79
	Rural	581	18,3%	5	20,8%	576	18,3%	

Tableau 1: Comparaison des caractéristiques démographiques des populations entre les deux groupes

5.3. Incidences du mélanome dans les groupes dépistage ciblé et suivi médical habituel

Le tableau 2 ci-dessous présente les données utilisées issues de l'INSEE concernant l'estimation de la population en Loire Atlantique et Vendée entre 2011 et 2015 avec les calculs d'incidence du mélanome correspondant.

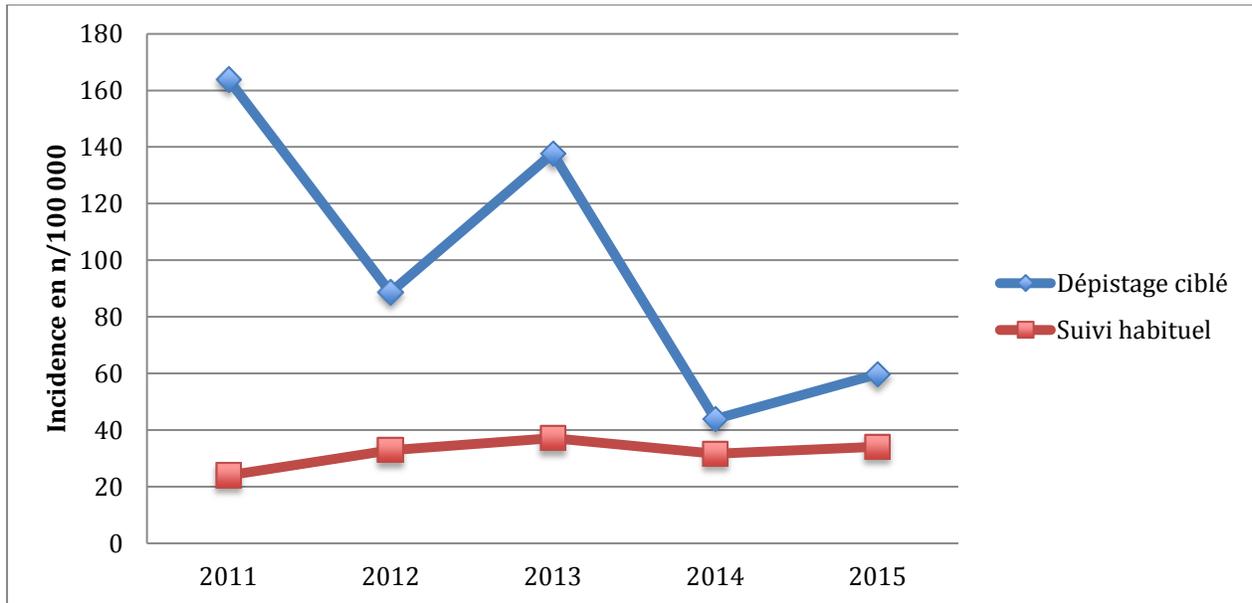
L'incidence brute sur 5 ans était de 612,2/100 000 au sein du groupe ayant participé au dépistage ciblé soit 3,7 fois plus important que dans le groupe n'ayant pas participé où elle était de 164,9/100 000. En moyenne, l'incidence annuelle était de 122,5/100 000 au sein du groupe dépistage ciblé et de 33,2/100 000 au sein du groupe suivi médical habituel.

		Dépistage ciblé	Suivi médical habituel
Population totale		3917	2031713
Nb de mélanomes		24	3150
Incidence brute sur 5 ans (sur 100 000)		612,17	164,91
Incidence annuelle moyenne		122,5	33,2
2011	Population	3917	1 938 021
	Nb mélanome	8	456
	Taux standardisé	163,9	23,9
2012	Population	3917	1 962 222
	Nb mélanomes	5	640
	Taux standardisé	88,6	32,9
2013	Population	3917	1 984 126
	Nb mélanomes	6	730
	Taux standardisé	137,7	37,1
2014	Population	3917	2 008 714
	Nb mélanomes	2	633
	Taux standardisé	43,9	31,6
2015	Population	3917	2 031 713
	Nb mélanomes	3	691
	Taux standardisé	59,7	34,2

Tableau 2 : Incidences et taux standardisés du mélanome sur 5 ans et par année

Le graphique 1 ci-dessous représente l'incidence standardisée sur l'âge du mélanome au sein du groupe dépistage ciblé en comparaison au groupe avec un suivi médical habituel chaque année de 2011 à 2015.

On peut constater qu'au sein du groupe ayant participé au dépistage ciblé l'incidence du mélanome, standardisée sur l'âge et sur le sexe, avait tendance à décroître progressivement au fur et à mesure des années. Elle restait cependant supérieure à l'incidence du groupe avec un suivi médical habituel. A l'inverse, l'incidence pour le groupe n'ayant pas participé au dépistage ciblé restait stable.



Graphique 1 : Evolution de l'incidence du mélanome standardisé, sur l'âge et sur le sexe, entre 2011 et 2015

5.4. Comparaison des caractéristiques histologiques

Comme le montre le tableau 3 ci-dessous, il a été retrouvé au sein du groupe participant au dépistage ciblé un Breslow moyen à 0,51 mm ($\sigma = 0,764$) vs 1,08mm ($\sigma = 2,215$) dans le groupe n'ayant pas participé au dépistage ciblé. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant ce paramètre ($p=0,29$).

La majorité des mélanomes étaient invasifs (70,8% chez les patients ayant participé au dépistage ciblé et 66,9% chez ceux n'ayant pas participé à un tel dépistage, $p=0,84$).

Le type de mélanome le plus représenté dans les deux groupes était le mélanome SSM : 62,5% dans le groupe ayant participé au dépistage ciblé et 53,7% dans le groupe n'ayant pas participé.

Les mélanomes se situaient en majorité sur les zones cutanées exposées : 66,7% dans le groupe ayant participé au dépistage ciblé et 70,1% dans le groupe n'ayant pas participé.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes s'agissant des différentes caractéristiques histologiques des mélanomes.

		Total		Dépistage ciblé		Suivi médical habituel		p
		n / μ	% / σ	n / μ	% / σ	n / μ	% / σ	
Total		3174		24		3150		
Topographie regroupée	Zone exposée	2225	70,1%	16	66,7%	2209	70,1%	0,79
	Zone non exposée	901	28,4%	8	33,3%	893	28,3%	
	Inconnu	48	1,5%	0	0,0%	48	1,5%	
Comportement	in situ	1051	33,1%	7	29,2%	1044	33,1%	0,84
	invasif	2123	66,9%	17	70,8%	2106	66,9%	
Morphologie regroupée	acréal	48	1,5%	0	0,0%	48	1,5%	0,56
	autre	452	14,2%	5	20,8%	447	14,2%	
	Dubreuilh	767	24,2%	4	16,7%	763	24,2%	
	nodulaire	199	6,3%	0	0,0%	199	6,3%	
	SSM	1708	53,8%	15	62,5%	1693	53,7%	
Clark	1	1051	33,1%	7	29,2%	1044	33,1%	0,67
	2	832	26,2%	9	37,5%	823	26,1%	
	3	779	24,5%	5	20,8%	774	24,6%	
	4	359	11,3%	2	8,3%	357	11,3%	
	5	86	2,7%	1	4,2%	85	2,7%	
	NA	54	1,7%	0	0,0%	54	1,7%	
	Inconnu	12	0,4%	0	0,0%	12	0,4%	
	vide	1	0,0%	0	0,0%	1	0,0%	
Breslow (mm)		1,08	2,21	0,51	0,76	1,08	2,21	0,29
Ulcération	Oui	341	10,7%	3	12,5%	338	10,7%	1
	Non	1675	52,8%	15	62,5%	1660	52,7%	
	NA	495	15,6%	2	8,3%	493	15,7%	
	Inconnu	19	0,6%	0	0,0%	19	0,6%	
	vide	644	20,3%	4	16,7%	640	20,3%	
Régression	Oui	216	6,8%	1	4,2%	215	6,8%	0,70
	Non	1116	35,2%	11	45,8%	1105	35,1%	
	NA	1125	35,4%	8	33,3%	1117	35,5%	
	Inconnu	35	1,1%	0	0,0%	35	1,1%	
	vide	682	21,5%	4	16,7%	678	21,5%	

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques histologiques des mélanomes entre le groupe dépistage ciblé et le groupe avec un suivi médical habituel (NA = non applicable ; Inconnu = donnée inconnue ; Vide = cases non remplies dans la base du registre)

5.5. Facteurs liés à l'épaisseur du mélanome

2472 mélanomes avaient une épaisseur inférieure à 1,5mm et 526 mélanomes avaient une épaisseur supérieure ou égale à 1,5mm. (cf. figure 2)

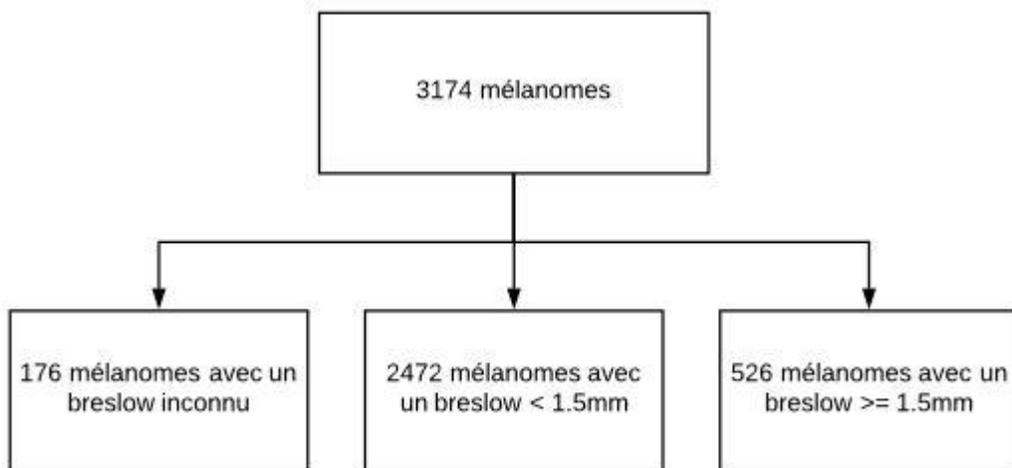


Figure 3 : Répartition des mélanomes en fonction de l'indice de Breslow

Les 2 tableaux (tableaux 4 et 5) ci-après présentent la comparaison entre les mélanomes de moins de 1,5 mm et de plus de 1,5 mm (épais) selon plusieurs critères démographiques (tableau 4) et histologiques (tableau 5).

Dans le tableau 4, on constate que les hommes présentaient plus de mélanomes épais que les femmes (56,7% ; $p < 0,001$).

Concernant l'âge des patients atteints de mélanomes, il était plus élevé chez les patients ayant des mélanomes de plus de 1,5mm ($p < 0,001$). La tranche d'âge des 75-100 ans était plus représentée dans les mélanomes de plus de 1,5mm (43,5% contre 24,4% dans le groupe $< 1,5$ mm, $p < 0,001$).

On constate également que la catégorie des hommes de plus de 50 ans était plus représentée dans les mélanomes épais (47,9% contre 38,7%, $p < 0,001$).

Les mélanomes épais étaient surreprésentés chez les patients issus du milieu rural et des villes isolées ($p < 0,001$).

Dans le tableau 5 on retrouve que les mélanomes épais était en majorité des mélanomes de type nodulaire ($p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les mélanomes fins et épais, que les patients aient participé ou non au dépistage ciblé ($p = 0,29$).

		Breslow < 1,5		Breslow >= 1,5		p Test global	p Test par modalité
		n / μ	% / σ	n / μ	% / σ		
Total		2472		526			
COPARIME	Oui	22	0,9%	2	0,4%	0,29	
	Non	2450	99,1%	524	99,6%		
Sexe	Homme	1153	46,6%	298	56,7%	< 0,001	
	Femme	1319	53,4%	228	43,3%		
Age		62.3	15.45	68.3	16.32	< 0,001	
Age	[0 - 19]	4	0,2%	1	0,2%	< 0,001	1
	[20 – 39]	237	9,6%	34	6,5%		0,029
	[40 – 59]	713	28,8%	108	20,5%		< 0,001
	[60 – 74]	915	37,0%	154	29,3%		< 0,001
	[75 – 100]	603	24,4%	229	43,5%		< 0,001
Typologie de la commune	Rural	431	17,4%	116	22,1%	0,015	
	Urbain	2041	82,6%	410	77,9%		
Statut de la commune	Rural	431	17,4%	116	22,1%	0,004	< 0,001
	Ville C	801	32,4%	147	27,9%		< 0,001
	Banlieue	744	30,1%	137	26,0%		< 0,001
	Ville I	496	20,1%	126	24,0%		< 0,001
Homme de plus de 50 ans	Non	1515	61,3%	274	52,1%	< 0,001	
	Oui	957	38,7%	252	47,9%		

Tableau 4 : Facteurs démographiques liés à l'épaisseur du mélanome

Ville C = Ville centre

Ville I = Ville isolée

Informations manquantes sur le Breslow chez 176 individus

		Breslow < 1,5		Breslow >= 1,5		P Test global	P Test par modalité
		n / μ	% / σ	n / μ	% / σ		
Total		2472		526			
Comportement	In situ	914	37,0%	0	0,0%	< 0,001	
	Invasif	1558	63,0%	526	100%		
Topographie regroupée	Exposée	1692	68,4%	399	75,9%	0,002	
	Non exposée	740	29,9%	122	23,2%		
	Inconnu	40	1,6%	5	1,0%		
Morphologie	acral	20	0,8%	25	4,8%	< 0,001	< 0,001
	autre	332	13,4%	77	14,6%		0,5
	Dubreuilh	640	25,9%	39	7,4%		< 0,001
	nodulaire	26	1,1%	172	32,7%		< 0,001
	SSM	1454	58,8%	213	40,5%		< 0,001
Ulcération	Oui	69	2,8%	270	51,3%	< 0,001	
	Non	1441	58,3%	196	37,3%		
	NA	309	12,5%	57	10,8%		
	Inconnu	10	0,4%	3	0,6%		
	vide	643	26,0%	0	0,0%		
Régression	Oui	177	7,2%	25	4,8%	0.01	
	Non	870	35,2%	222	42,2%		
	NA	728	29,4%	268	51,0%		
	Inconnu	16	0,6%	11	2,1%		
	vide	681	27,5%	0	0,0%		

Tableau 5 : Facteurs histologiques liés à l'épaisseur du mélanome (NA = non applicable ; Inconnu = donnée inconnue ; Vide = cases non remplies dans la base du registre)

6. Discussion

6.1. Résultats principaux

Notre étude a retrouvé une incidence plus importante du mélanome au sein du groupe ayant participé au dépistage ciblé qu'au sein du groupe n'ayant pas participé au dépistage ciblé. L'incidence moyenne annuelle était de 122,4/100 000 alors qu'elle était de 33,2/100 000 dans la population n'ayant participé au dépistage ciblé (RR = 3,7).

Les facteurs liés à l'épaisseur du mélanome étaient multiples :

- l'âge avancé du patient
- le sexe masculin
- le fait de venir d'un milieu rural ou d'une ville isolée
- le type histologique nodulaire

6.2. Forces et faiblesses

Le nombre important de patients ayant eu un mélanome entre 2011 et 2015 dans les départements de Loire Atlantique et Vendée est une des forces de notre étude.

La méthode d'identification de patients à haut risque a été réalisée via un test validé, simple et reproductible(21,23). De plus, il est démontré que l'examen clinique cutané est un bon examen de dépistage pour le mélanome, notamment lorsqu'il est réalisé par des professionnels de santé habitués(3). Le dépistage a été effectué en situation de soins primaires, en conditions réelles, avec un suivi rapproché (tous les ans) des patients via des rappels par courrier.

Notre étude présente néanmoins certaines limites. Parmi elles, nous retrouvons les limites déjà évoquées du suivi de la cohorte COPARIME(23,24). Le biais principal est le biais de sélection. Les médecins généralistes avaient initialement eu tendance à inclure dans COPARIME des patients plus compliants et plus réceptifs aux procédures de dépistage, notamment des patients jeunes et avec une proportion féminine plus importante.

Bien que l'incidence du mélanome au sein de COPARIME soit élevée le nombre de mélanomes diagnostiqués sur la période de 2011 à 2015 était probablement trop faible pour mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques histologiques des mélanomes.

Certaines données au sein de la base du registre étaient manquantes, en effet pour environ 6% des mélanomes dans la région nous n'avions pas d'informations concernant le Breslow.

Il existe également un biais de classement concernant le statut vis-à-vis du dépistage ciblé. En effet, nous n'avons pas de données sur le suivi des patients du groupe avec un suivi médical habituel, et n'ayant pas participé au dépistage ciblé organisé, ces patients ont pu bénéficier par leur médecin généraliste d'un suivi plus régulier au vu des facteurs de risque connus. Ainsi parmi eux certains pourraient avoir un profil de suivi similaire à celui des patients de COPARIME et avoir donc bénéficié également d'un dépistage ciblé.

De plus parmi les patients suivis au sein de COPARIME nous ne sommes pas sûrs, malgré les relances annuelles, qu'ils aient tous bénéficié d'un examen cutané complet annuel, et de ce fait le dépistage ciblé peut être considéré comme partiel. Lors des rappels téléphoniques, il avait été constaté que plusieurs patients n'avaient pas revu leur médecin généraliste depuis plus d'un an malgré la réception du courrier de relance.

6.3. Interprétation des résultats et comparaison aux données de la littérature

6.3.1. Intérêt du dépistage ciblé

L'incidence du mélanome au sein de la cohorte COPARIME était significativement plus élevée que dans la population générale. Notre étude confirme l'intérêt d'utiliser le SAMScore pour identifier des patients plus à risque de développer un mélanome afin de mieux cibler les patients devant bénéficier d'un examen cutané complet régulier(20).

L'identification des patients à haut risque est la première étape pour motiver un dépistage ciblé(25,26). On peut cependant constater que cette incidence a progressivement diminué d'année en année, avec un effet de « sur dépistage » à l'initiation de l'étude puis un essoufflement

progressif du à l'espace des relances mais également à l'immobilité de la cohorte. En effet, les inclusions ne s'étant pas poursuivies d'année en année le nombre de mélanomes ne peut pas s'accroître indéfiniment.

Se pose ensuite la question de la généralisation d'une telle procédure d'identification de patients à « haut risque » en cabinet de médecine générale. Dans le cas de la constitution de COPARIME, il avait été retrouvé un biais de sélection puisque les médecins avaient probablement tendance à proposer le SAMscore à leurs patients les plus compliants(23,24).

La sensibilisation directe des patients en salle d'attente via des affiches ou des brochures pouvait permettre de les motiver à remplir eux même un auto-questionnaire sans influence médicale, et éviter ainsi un biais de sélection(12).

Cependant la population consultant régulièrement en cabinet de médecine générale n'était peut-être pas une bonne représentation de la population générale nécessitant un suivi régulier(24,27). En effet, il a été constaté qu'il s'agissait plus souvent des femmes et des personnes concernées par leur santé.

6.3.2. Régularité de l'examen cutané et surdépistage

L'incidence élevée que nous avons constaté pourrait être liée à une composante de sur-dépistage en lien avec la réalisation régulière d'un examen cutané complet par le médecin généraliste et en lien avec la sensibilisation des patients au suivi de leur peau(28). Il a été démontré que la surveillance cutanée régulière par un professionnel de santé permet de détecter plus de lésions cutanées, dont les mélanomes(3,26,29–31). Cependant il a été démontré que les mélanomes détectés par les médecins généralistes étaient plus épais que les mélanomes détectés par les dermatologues(32,33) . Une attention particulière est à porter à la formation des médecins généralistes sur les lésions cutanées.

Nous savons également que les patients sensibilisés pratiquent plus d'auto examens cutanés, permettant de consulter plus précocement en cas de lésions suspecte(34,35). De plus les mélanomes découverts chez les patients pratiquant l'auto examen cutané sont significativement plus fins.(36)

6.3.3. Participation au dépistage

La population des patients participant au dépistage ciblé était caractérisée par une surreprésentation des patients plus jeunes et des patientes de sexe féminin. Cette surreprésentation est habituelle dans les procédures de dépistage(27,29,37,38), les femmes se sentant probablement plus concernées par leur santé et consultant plus facilement.(39–41)

Il est également constaté que les hommes de plus de 50 ans, population connue à risque plus élevée de développer un mélanome, représentent seulement 1/3 des patients ayant participé au dépistage ciblé. Ce résultat est également retrouvé dans d'autres études(27,37,39). Une attention plus particulière à cette population devrait être portée notamment lorsqu'elle est associée à plusieurs facteurs de risques connus.

Plusieurs études mettent en évidence une participation plus élevée aux procédures de dépistage chez les patients se faisant suivre régulièrement par leur médecin généraliste, de niveau socio-économique plus élevée et ayant des connaissances sur les facteurs de risque de cancer.(40,42)

Les facteurs limitants la participation à ces procédures de dépistage sont à l'inverse:

- des facteurs en rapport avec le patient : pas ou peu de suivi médical, manque de relance ou d'informations par le médecin généraliste, manque de connaissances sur l'incidence et les facteurs de risque liés au cancer, sous-estimation du risque, niveau socio-économique bas, etc.(40,42)
- des facteurs en rapport avec le médecin : contrainte temporelle (manque de temps pour réaliser l'examen), difficulté à aborder le sujet chez les patients en bonne santé, manque de connaissances sur le sujet, etc.(43)

6.3.4. Épaisseur des mélanomes

La comparaison des indices de Breslow entre le groupe ayant participé à un dépistage ciblé et le groupe n'ayant pas participé à un tel dépistage n'a pas montré de différence significative. Les mélanomes n'étaient pas significativement plus fins chez les patients participant au dépistage ciblé. Cependant ces résultats sont à considérer avec prudence du fait du faible nombre de mélanomes dans le groupe des patients ayant participé au dépistage ciblé. L'épaisseur moyenne dans le groupe ayant participé au dépistage ciblé était estimée à 0,51mm alors que celle dans le

groupe n'ayant pas participé à un tel dépistage était estimée à 1,08mm. 75% des mélanomes au sein de COPARIME avaient une épaisseur inférieure à 0,5mm (61% dans le groupe avec un suivi médical habituel). Seulement 3 mélanomes sur les 24 avaient une épaisseur de plus de 1mm.

Ce résultat est également retrouvé dans de nombreuses études, l'épaisseur des mélanomes dans les populations dépistées est plus fine avec un Breslow médian retrouvé à 0,3mm(9,10,30,39) (dans notre étude Breslow médian à 0,36mm).

Pourtant jusqu'ici aucune n'a pu prouver l'intérêt d'un dépistage systématique du mélanome en terme de pronostic des patients et de coût d'une telle campagne.(9,10,12,14)

Les facteurs liés à l'épaisseur des mélanomes que nous avons retrouvé sont similaires à ceux précédemment décrit dans la littérature notamment l'âge avancé (supérieur à 75 ans), le sexe masculin, les hommes de plus de 50 ans, les zones cutanées exposées et le type histologique nodulaire.(44,45)

Une attention particulière pourrait être portée aux hommes de plus 50 ans(38,46), mais également aux personnes âgées moins aptes à détecter seules des lésions cutanées suspectes(47).

Concernant le secteur d'habitation, il est également retrouvé dans la littérature des mélanomes plus épais dans les secteurs ruraux.(48) L'incidence est souvent moins importante dans les secteurs ruraux mais les mélanomes sont découverts plus tard et plus épais. L'accès plus simple aux consultations médicales en milieux ruraux ainsi que la sensibilisation plus importante à la nécessité d'un suivi médical semblent être en jeu(49).

6.4. Implications pratiques et perspectives

Le suivi de COPARIME a permis de mettre en évidence un dépistage des mélanomes plus important que dans la population générale. Ce résultat est dû à de nombreux facteurs : la relance annuelle des patients, la sensibilisation des patients au risque cutané et à l'auto-examen, la sensibilisation des médecins à l'intérêt d'un dépistage cutané régulier de leurs patients à risque élevé, etc.

Il serait intéressant de pouvoir reproduire une démarche similaire sur une population plus large afin d'obtenir un nombre de mélanomes plus important en ayant des données plus précises sur le suivi médical des patients. Notamment par exemple une donnée sur la date du dernier examen cutané avant le diagnostic du mélanome.(45)

Parmi les limites de la cohorte COPARIME il avait été retrouvé l'absence de données sur les faux négatifs (lésions saines ayant été retirées). Plusieurs études récentes ont mis en évidence qu'il existait moins de faux négatifs lorsque les lésions cutanées étaient examinées au dermatoscope. Il pourrait être intéressant d'inclure dans la démarche de dépistage un examen au dermatoscope(50–53).

Une procédure de dépistage ciblé incluant la sensibilisation des patients aux facteurs de risque de développer un cancer cutané, la formation des médecins à la détection des lésions cutanées anormales ainsi que la régularité de l'examen cutané permettrait probablement de détecter plus précocement les mélanomes, et ainsi à long terme de diminuer sa mortalité. De plus, l'aide à l'identification des patients à haut risque, notamment via le SAMScore, devrait être systématisée pour faciliter la pratique des médecins généralistes.

7. Conclusion

Notre étude a montré que l'incidence du mélanome était plus importante dans une population à risque de développer un mélanome et ayant bénéficié d'un dépistage cutané régulier considéré comme dépistage ciblé.

Nous avons montré que certains facteurs étaient associés à des mélanomes plus épais : l'âge avancé, les patients issus des milieux ruraux et des villes isolées, les zones cutanées exposées et le type histologique nodulaire. La participation au programme de dépistage ciblé n'était pas associée à l'identification de mélanomes plus fins.

Une sensibilisation plus importante des patients aux facteurs de risque de mélanome et une attention plus particulière sur la formation des médecins généralistes à l'identification des facteurs de risque et des lésions cutanées anormales pourraient aider à la découverte plus précoce des mélanomes.

8. Bibliographie

1. Binder-Foucard F, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N, Belot A. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité des cancers en France entre 1980 et 2012. 2013 Juillet p. 48- 51. Report No.: N°1 Tumeurs solides.
2. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *European Journal of Cancer*. 1 janv 2007;43(1):149- 60.
3. Rampen FH., Casparie-van Velsen IJAM., van Huystee BEW., Kiemeney LAL., Schouten LJ. False-negative findings in skin cancer and melanoma screening. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juill 1995;33(1):59- 63.
4. Porte A, Viguiet J. Les médecins généralistes et la détection précoce des cancers de la peau. 2011;
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 20 déc 2009;27(36):6199- 206.
6. Item 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes [Internet]. Université médicale virtuelle francophone. [cité 12 oct 2017]. (Collège national des enseignants de dermatologie). Disponible sur:
http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/cours.pdf
7. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin [Internet]. Disponible sur:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#survival>
8. HAS (Haute Autorité de Santé) Stratégie de diagnostique précoce du mélanome. HAS; 2006 oct.
9. M.P.H, R.Miller D, D.Sc, A.Lew R, PhD with K.Koh H, MD, FACP, C.Geller A, R.N. The early detection of and screening for melanoma. *CANCER supplement*. 15 janv 1995;75(2):674- 83.
10. Tripp MK, PhD, MPH, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, et al. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: the time is now. *CA: a Cancer Journal for Physicians*. déc 2016;66(6).
11. U.S Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer : U.S Preventive Services

Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;(150):188- 93.

12. Usher-Smith JA, Kassianos AP, Emery JD, Abel GA, Teoh Z, Hall S, et al. Identifying people at higher risk of melanoma across the U.K.: a primary-care-based electronic survey. *British Journal of Dermatology.* avr 2017;176(4):939- 48.

13. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.* The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington. 2008;

14. Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. *British Journal of Dermatology.* nov 2016;175(5):912- 9.

15. Linden KG. Screening and early detection of skin cancer. *Current Oncology Reports.* 1 déc 2004;6(6):491- 6.

16. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC, Wolf LL, Gilchrest BA, et al. Visual Screening for Malignant Melanoma: A Cost-effectiveness Analysis. *Archives of dermatology.* janv 2007;143(1):21- 8.

17. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 nov 1999;41(5):738- 45.

18. Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *European Journal of Cancer Prevention [Internet].* 2015;24(2). Disponible sur: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/Fulltext/2015/03000/Health_system_costs_of_skin_cancer_and.11.aspx

19. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *British Journal of Dermatology.* janv 2015;172(1):33- 47.

20. Van der Leest RJT, de Vries E, Bulliard J-L, Paoli J, Peris K, Stratigos AJ, et al. The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2011;25(12):1455- 65.

21. Quéreux G, N'Guyen J-M, Cary M, Jumbou O, Lequeux Y, Dréno B. Validation of the Self-Assessment of Melanoma Risk Score for a melanoma-targeted screening: *European Journal of Cancer Prevention*. nov 2012;21(6):588- 95.
22. Quereux G, Lequeux Y, Cary M, Jumbou O, Rat C, Nguyen J-M, et al. Intérêt du SAMScore dans le dépistage du mélanome.
/data/revues/01519638/v138i12sS/S0151963811005369/ [Internet]. 24 nov 2011 [cité 26 janv 2018]; Disponible sur: <https://masson.fr/article/674071>
23. Rat C, Grimault C, Quereux G, Dagorne M, Gaultier A, Khammari A, et al. Proposal for an annual skin examination by a general practitioner for patients at high risk for melanoma: a French cohort study. *BMJ Open*. juill 2015;5(7):e007471.
24. Dagorne M. Proposer un examen cutané annuel chez le médecin généraliste aux patients à risque élevé de mélanome. Quelle participation? Quels parcours de soin? Pour quels résultats? Université de Nantes; 2014.
25. English DR, Armstrong BK. Identifying people at high risk of cutaneous malignant melanoma: results from a case-control study in Western Australia. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 7 mai 1988;296(6632):1285- 8.
26. Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM, Melanoma Prevention Working Group-Pigmented Skin Lesion Sub-Committee. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep*. oct 2012;14(5):458- 67.
27. Koh HK, Geller AC, Miller DR, Caruso A, Gage I, Lew RA. Who is being screened for melanoma/skin cancer?: Characteristics of persons screened in Massachusetts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 1991;24(2, Part 1):271- 7.
28. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 1 nov 2012;118(21):5395- 402.
29. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 2012;66(2):201- 11.
30. Gong G, Whittemore AS, West D, Moore DH. Cutaneous melanoma at Lawrence Livermore National Laboratory: comparison with rates in two San Francisco Bay Area counties. *Cancer Causes & Control*. 1 mai 1992;3(3):191- 7.

31. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: Identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Archives of Dermatology*. 1 janv 1998;134(1):103- 4.
32. Grange F, Barbe C, Mas L, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, et al. The role of general practitioners in diagnosis of cutaneous melanoma: a population-based study in France. *British Journal of Dermatology*. 1 déc 2012;167(6):1351- 9.
33. Grange F, Woronoff A s., Bera R, Colomb M, Lavole B, Fournier E, et al. Efficacy of a general practitioner training campaign for early detection of melanoma in France. *Br J Dermatol*. 1 janv 2014;170(1):123- 9.
34. Koh HK, Miller DR, Geller AC, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. Who discovers melanoma? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 26(6):914- 9.
35. Hillhouse J, Turrisi R, Stapleton J, Robinson J. A randomized controlled trial of an appearance-focused intervention to prevent skin cancer. *Cancer*. déc 2008;113(11):3257- 66.
36. Titus L, Clough-Gorr K, Mackenzie T, Perry A, Spencer S, Weiss J, et al. Recent Skin Self-Examination and Doctor Visits in Relation to Melanoma Risk and Tumor Depth. *The British journal of dermatology*. mars 2013;168(3):571- 6.
37. Williams HA, Fritschi L, Reid A, Beauchampy C, Katris P. Who attends skin cancer screening in Western Australia? Results from the Lions Cancer Institute skin cancer screening program. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2006;30(1):75- 80.
38. Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, Brooks DR, Miller DR, Halpern A, et al. Strategies for improving melanoma education and screening for men age ≥ 50 years. *Cancer*. 2002;95(7):1554- 61.
39. Stratigos A, Nikolaou V, Kedicoglou S, Antoniou C, Stefanaki I, Haidemenos G, et al. Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(1):56- 62.
40. Sach TH, Whynes DK. Men and women: beliefs about cancer and about screening. *BMC Public Health*. 2009;9:431- 431.
41. Evans REC, Brotherstone H, Miles A, Wardle J. Gender differences in early detection of cancer. *The Journal of Men's Health & Gender*. 2(2):209- 17.
42. Duport N, Ancelle-Park R, Boussac-Zarebska M, Uhry Z, Bloch J. Facteurs d'adhésion au

dépistage organisé du cancer du sein: étude FADO-sein. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2007;

43. Rameau H, Hofliger P, Bailly L, Granon C, Delasalle P, Namer M. Facteurs déterminant la participation des patients et des médecins au dépistage organisé du cancer colorectal dans les Alpes-Maritimes. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 mars 2009;33(3, Supplement 1):A30.

44. Hersey P, Sillar R, Howe C, Burton R, Darbar S, Foster H, et al. Factors related to the presentation of patients with thick primary melanomas. *The Medical journal of Australia*. mai 1991;154(9):583- 7.

45. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, Brooks DR, Aitken J, Youl PH, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer*. 15 mars 2009;115(6):1318- 27.

46. Janda M, Youl PH, Lowe JB, Baade PD, Elwood M, Ring IT, et al. What motivates men age ≥ 50 years to participate in a screening program for melanoma? *Cancer*. 2006;107(4):815- 23.

47. Hanrahan P, Hersey P, D'Este C. Factors involved in presentation of older people with thick melanoma. *The Medical journal of Australia*. oct 1998;169(8):410- 4.

48. Coory M, Smithers M, Aitken J, Baade P, Ring I. Urban-rural differences in survival from cutaneous melanoma in Queensland. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 1 févr 2006;30(1):71- 4.

49. Carlos A. Reyes Ortiz, James S. Goodwin, Jean L. Freeman. The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma. *Medical Science Monitor*. 2005;11(5):163- 72.

50. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant Melanoma S3- Guideline « Diagnosis, Therapy and Follow- up of Melanoma ». *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(s6):1- 116.

51. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2004;50(5):683- 9.

52. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *British Journal of Dermatology*. 1 avr 2004;150(4):687- 92.

53. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology*. 1 sept 2008;159(3):669- 76.

9. Annexes

Suivi et devenir de COPARIME

Les patients éligibles après mise à jour de la cohorte ont été recontactés par voie postale en novembre 2016, soit cinq ans après leur inclusion dans l'étude.

Un courrier leur a été envoyé spécifiant que le suivi de la cohorte se terminait. Ils devaient renvoyer par voie postale, via une enveloppe T, un bulletin de réponse pré-rempli.

Dans ce bulletin réponse nominatif, ils devaient répondre par oui ou par non à deux questions :

- avez-vous eu un mélanome depuis 2011 ?
- avez-vous eu une autre lésion cutanée enlevée par le dermatologue ?

En parallèle, les 78 médecins généralistes inclus ont également été recontactés. Une première fois par mail pour les informer de la fin du suivi de la cohorte et de la réception dans les prochains jours d'un courrier auquel ils devraient répondre afin de donner les dernières informations sur leurs patients inclus.

Un courrier leur a été envoyé quelques jours après l'envoi du mail reprenant les informations sur la clôture de l'étude et sur la nécessité de leur participation pour ce dernier recueil de données.

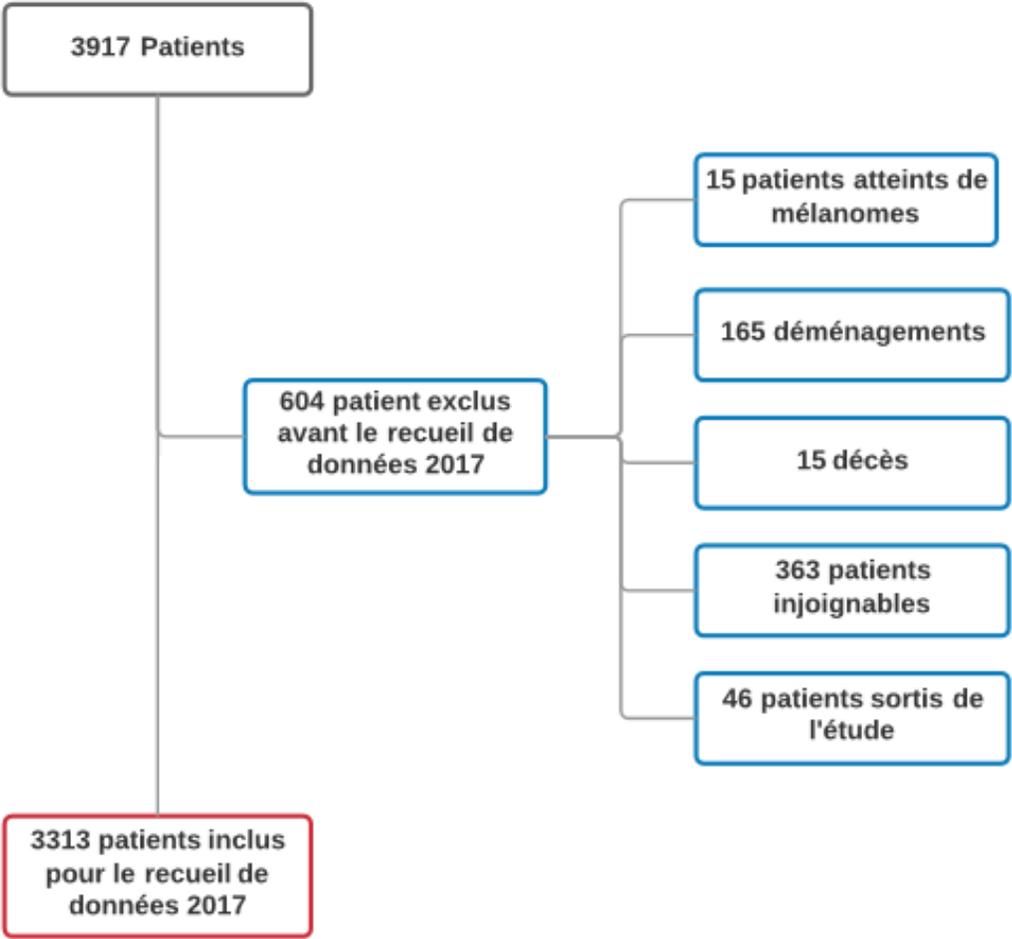
La liste des patients qu'ils avaient inclus a été jointe au courrier. Il leur était demandé de cocher le nom de leurs patients ayant présenté un mélanome. Pour les patients ayant été diagnostiqué d'un mélanome pendant la durée de l'étude, il leur était demandé de joindre, si possible, le compte rendu anatomopathologique de celui-ci.

Les patients et médecins généralistes n'ayant pas répondu ont été recontactés entre mai 2017 et décembre 2017. Les patients ont été recontactés par voie téléphonique. Les médecins ont été contactés par mail et par téléphone.

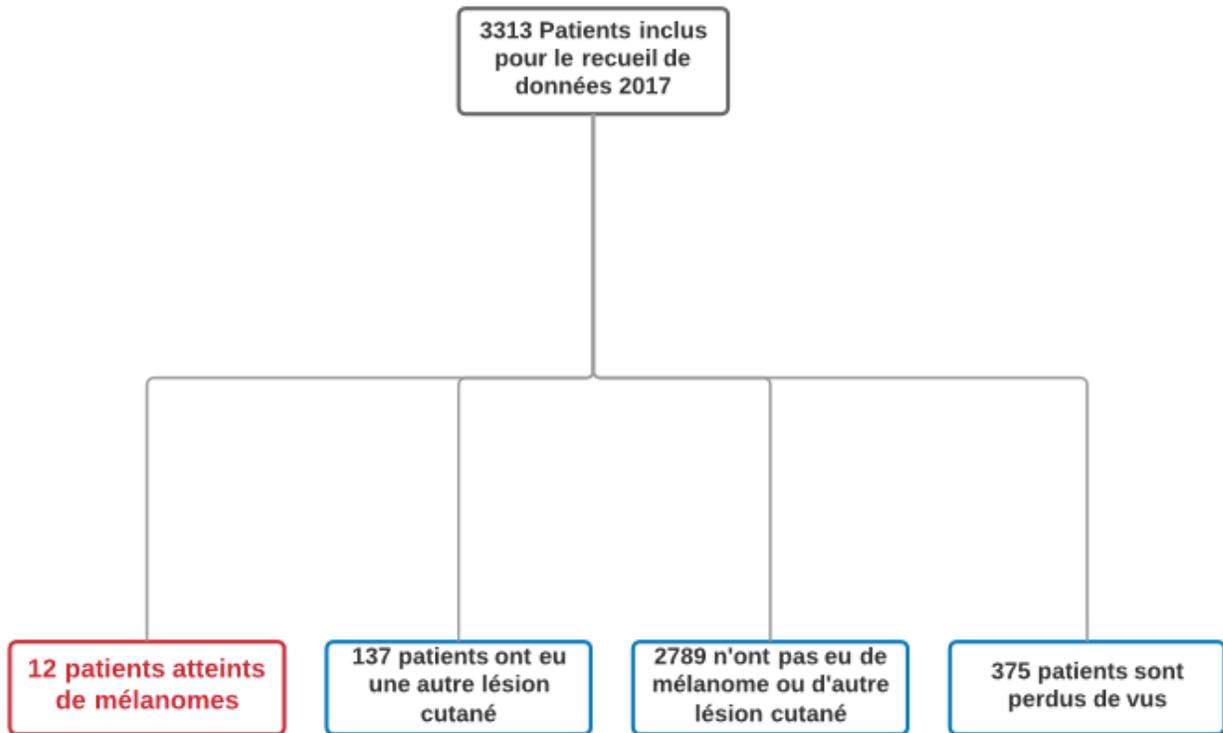
En décembre 2017, les patients et les médecins n'ayant pas été joignables ont été considérés comme perdus de vue.

Les résultats concernant les données anatomopathologiques des nouveaux mélanomes découverts chez les patients ont été récupérés soit directement par le médecin ou le patient qui l'ont joint au courrier, soit par les laboratoires d'anatomopathologies lorsque nous ne l'avions pas.

Les deux flowchart ci-dessous permettent de suivre l'évolution de la cohorte de 2011 à 2016. Le tableau suivant décrit l'intégralité des mélanomes retrouvés au sein de COPARIME sur cette période.



Flowchart n°1 : Patients inclus pour le recueil de données 2017



Flowchart n°2 : Suivi des patients inclus en 2017

Patient	Sexe	Age	Année de découverte	Topographie	Morphologie	Breslow	Clark et Minh	Ulcération	Régression
1	Femme	31	2011	Exposée	SSM	0,16	2	non	non
2	Femme	34	2011	Exposée	SSM	0,52	2	non	non
3	Femme	41	2011	Exposée	SSM	0,49	3	non	
4	Homme	51	2011	non exposée	SSM	0,245	2	non	
5	Femme	55	2011	Exposée	SSM	0	1		
6	Homme	64	2011	non exposée	SSM	0,8	3		
7	Femme	73	2011	Exposée	Dubreuilh	0	1		
8	Homme	75	2011	Exposée	Dubreuilh	0,18	2	non	
9	Femme	35	2012	non exposée	autre	0,15	2	non	non
10	Homme	41	2012	non exposée	SSM	0,43	2	non	non
11	Homme	57	2012	non exposée	autre	0	1	non	non
12	Homme	59	2012	non exposée	SSM	0,3	2	non	non
13	Homme	66	2012	Exposée	Dubreuilh	0	1		
14	Femme	68	2012	Exposée	SSM	1,11	4	non	non
15	Femme	32	2013	non exposée	SSM	0,2	3	oui	
16	Femme	43	2013	Exposée	autre	2,6	5	oui	
17	Femme	65	2013	Exposée	SSM	0,5	3	non	oui
18	Femme	70	2013	Exposée	SSM	0,45	3	non	non
19	Femme	86	2013	Exposée	SSM	0,2	2	non	non
20	Femme	86	2013	Exposée	Dubreuilh	0	1	non	
21	Homme	49	2014	Exposée	autre	0	1		
22	Homme	85	2014	non exposée	autre	0	1		
23	Homme	45	2015	non exposée	SSM	0,4	2	non	non
24	Femme	46	2015	Exposée	autre	3	4	oui	non
25	Homme	77	2015	Exposée	SSM	0,7	2	non	non
26	Femme	32	2016	non exposée	SSM	0	1	non	
27	Homme	52	2016	Exposée	SSM	0,48	2	non	non

Tableau annexe : caractéristiques histologiques des mélanomes découverts au sein de COPARIME entre 2011 et 2016



COhor

Comité de pilotage

Pr Brigitte Dreno
 Dermatologue
 Présidente Réseau Mélanome Ouest
 Inserm U892 – CNRS U6299

Dr Cédric Rat
 Médecin généraliste
 D.M.G.
 Inserm U892 – CNRS U6299
 Tél : **06.61.86.79.53**
cedric.rat@univ-nantes.fr

Dr Jean-Michel Nguyen
 Statisticien-épidémiologiste
 S.E.B.
 Inserm U892 – CNRS U6299
 Tél : **06.31.01.99.08**
jean-michel.nguyen@univ-nantes.fr

Dr Gaëlle Quereux
 Dermatologue
 Service de dermatologie
 Réseau Mélanome Ouest
 Inserm U892 – CNRS U6299

Dr Myriam Cary
 Dermatologue
 Réseau Mélanome Ouest

Dr Charlotte Grimault
 Médecin généraliste
 D.M.G.

Attaché de recherche clinique
 Damien Fairier
 Tél : **02.53.48.28.84**

Support informatique
 Tanguy Roman
 Tél : **02.53.48.28.37**
tanguy.roman@chu-nantes.fr

Nantes, le ...2016

Madame, monsieur

Vous aviez accepté en 2011 de participer à une étude sur le dépistage du mélanome.

Plusieurs années de suite, vous avez été recontactés afin de consulter votre médecin généraliste pour un examen cutané complet.

Grâce à votre participation nous avons pu évaluer de multiples paramètres propres à cette démarche de dépistage.

L'heure est venue de clore cette étude.

Au moment où nous terminons, nous souhaitons évaluer le nombre de lésions cutanées que cette procédure a permis de faire retirer.

A cet effet, nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions suivantes :

- Avez-vous eu un mélanome depuis 2011 ?	
Oui	Non
- Avez-vous eu une autre lésion cutanée enlevée par le dermatologue ?	
Oui	Non

MERCI DE NOUS RENVoyer VOTRE REponse EN UTILISANT L'ENVELOPPE T JOINTE A CE COURRIER.

Cette expérience de dépistage du mélanome est une expérience importante au plan international. Elle a été très riche au plan scientifique. Elle donnera lieu à plusieurs publications internationales et à d'autres travaux.

Nous comptons sur vous pour ce dernier retour !

Pour le comité de pilotage,

Laurie Blachier, interne

Cédric RAT

Vu, le Président du Jury,
(Indiquer les Nom, prénom et titre et faire signer)

Vu, le Directeur de Thèse,
(Indiquer les Nom, prénom et titre et faire signer)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(nous nous chargeons de faire signer le Doyen)

NOM : Blachier

PRENOM : Laurie

Titre de Thèse : Dépistage ciblé du mélanome en Loire Atlantique et Vendée : Comparaison de l'incidence au sein d'une population ayant participé à un dépistage ciblé et une population avec un suivi médical habituel ; facteurs liés à l'épaisseur du mélanome.

RESUME

Introduction : L'incidence et le taux de mortalité du mélanome sont en constante augmentation en France. Une procédure de dépistage ciblé pourrait présenter un intérêt.

Objectif : L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si l'incidence du mélanome était plus élevée au sein d'une population participant à une procédure de dépistage ciblé qu'au sein d'une population ne participant pas au dépistage ciblé. L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs liés à l'épaisseur du mélanome au moment du diagnostic.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective exploitant les données du registre des cancers de Loire Atlantique et Vendée. Les patients ayant présenté un mélanome entre avril 2011 et décembre 2016 étaient inclus. Ils étaient ensuite séparés en deux groupes : un groupe de patients ayant participé à un dépistage ciblé (COPARIME) et un groupe n'ayant pas participé à un tel dépistage. L'incidence a été évaluée sur une période de 5 ans et les facteurs liés à l'épaisseur des mélanomes de plus de 1,5mm ont été analysés.

Résultats : 3174 patients ont présenté un mélanome sur la période de 5 ans. 24 patients appartenaient au groupe ayant participé au dépistage ciblé et 3150 au groupe n'ayant pas participé au dépistage ciblé. L'incidence moyenne annuelle au sein du groupe "dépistage ciblé" était de 122,5 / 100 000 vs 33 / 100 000 au sein du groupe n'ayant pas participé au dépistage. Les facteurs associés à une épaisseur de mélanome supérieure à 1,5mm étaient : l'âge avancé, le sexe masculin, les patients issus des milieux ruraux ou des villes isolées et le type histologique nodulaire. Les patients ayant bénéficié d'un dépistage ne présentaient pas de mélanomes significativement plus fins.

Conclusion : Notre étude a montré que l'incidence du mélanome était plus importante dans une population à risque de développer un mélanome et ayant bénéficié d'un dépistage cutané régulier. La participation au programme de dépistage ciblé n'était pas associée à l'identification de mélanomes plus fins.

MOTS CLES : mélanome, dépistage, dépistage ciblé, SAMScore, médecine générale