

# Mélanome, prévention et dépistage

C.Lebbé, Hôpital Saint Louis Paris

JJ. Grob, Université Aix marseille, Hôpital La Timone Marseille


# Conflits d'intérêts

- C Lebbé : activités de conseil auprès de BMS MSD AMGEN ROCHE  
NOVARTIS INCYTE
- JJGrob activités de conseil auprès de BMS MSD AMGEN ROCHE  
NOVARTIS PIERRE-FABRE INCYTE

# Plan

- Données épidémiologiques
  - Incidence
  - Mortalité
  - Disparité selon les pays
- Prévention primaire
  - Facteurs de risque
    - Environnement
    - Hôte
  - photoprotection
- Prévention secondaire
  - Dépistage
  - Campagnes de prévention

# Schéma général du cours

 Commentaires faisant appel au sens critique de l'étudiant

- Etudes et figures illustrant des données factuelles

# Données épidémiologiques

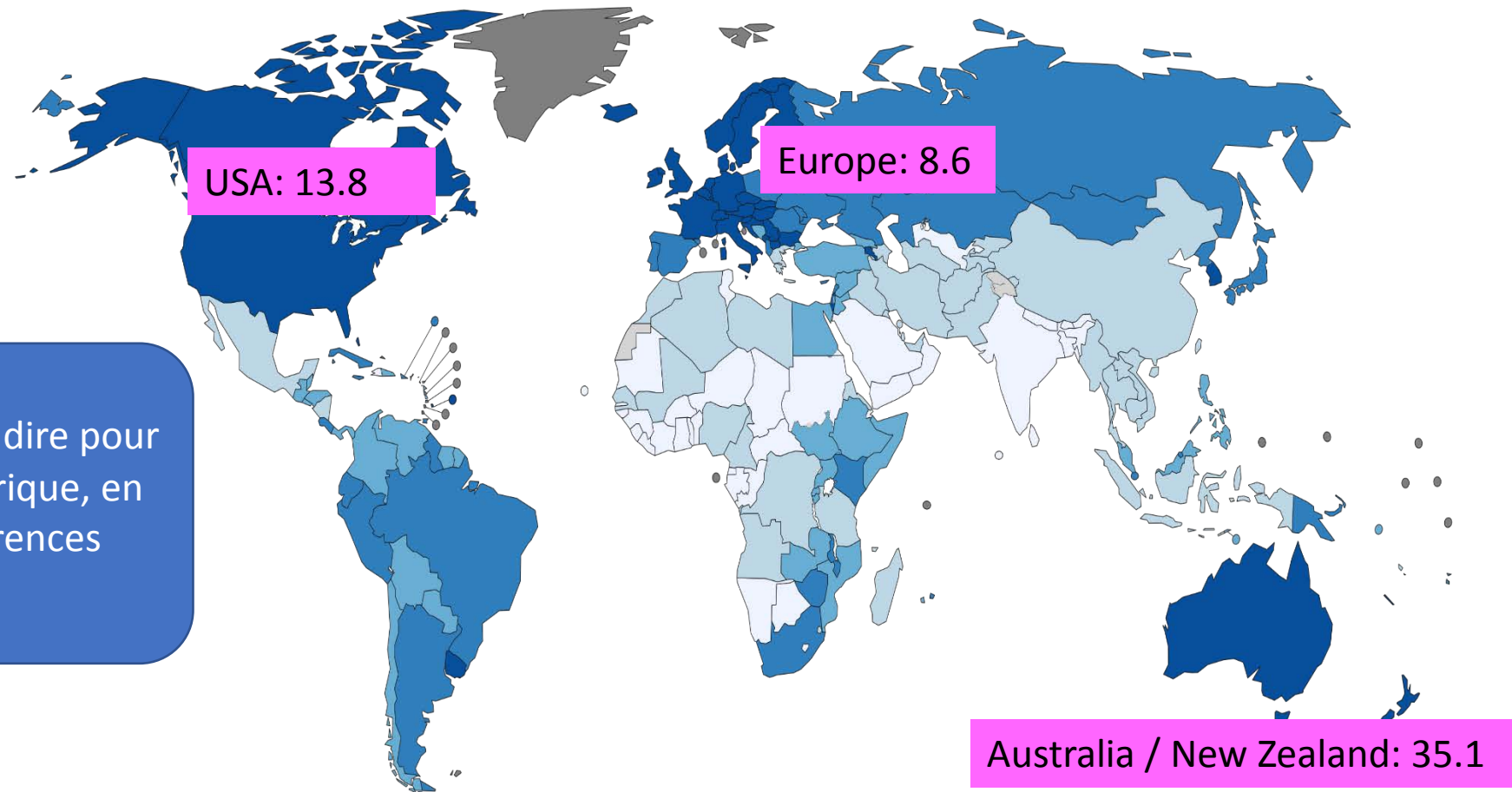
Incidence

Mortalité

Disparité selon les pays

# Incidence du melanome dans le monde– 2015

taux d'incidence standardisé (pour 100 000 personnes/ an)

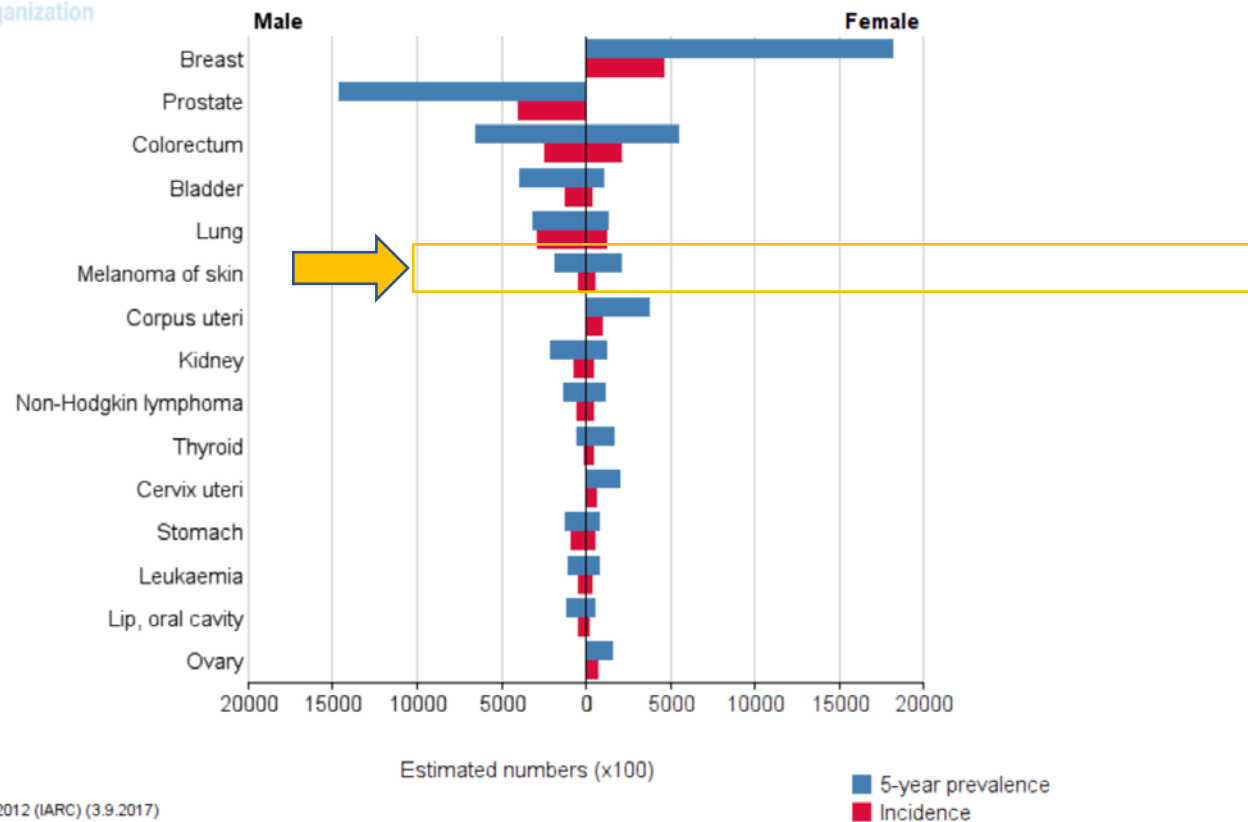


Standardisé veut dire pour une population théorique, en neutralisant les différences d'âge

Estimation: 160,000 nouveaux cas/an dans le monde

# Incidence/prévalence place parmi les autres cancers

International Agency for Research on Cancer Europe, adults



GLOBOCAN 2012 (IARC) (3.9.2017)

En France (2015)

- 14 325 nouveaux cas de mélanomes cutanés en France métropolitaine (soit 3,7 % de l'incidence des cancers)
- 3,4 % de l'incidence des cancers chez l'homme et 4,2 % de l'incidence des cancers chez la femme.
- Taux d'incidence (standardisés monde) estimés en 2015 : 13,6 pour 100 000 hommes/an et 13,5 pour 100 000 femmes/an .

[www.eCancer.fr/content/download/148692/.../Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf](http://www.eCancer.fr/content/download/148692/.../Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf)  
("Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer," n.d.))

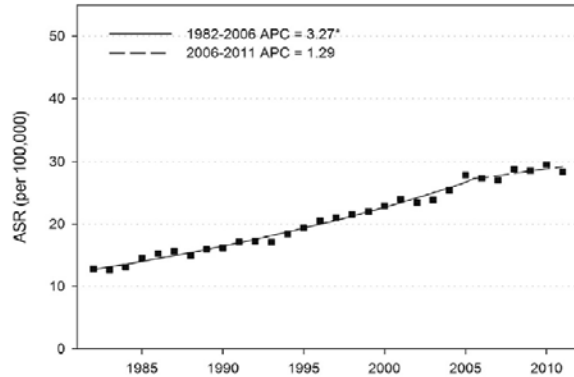
# The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031



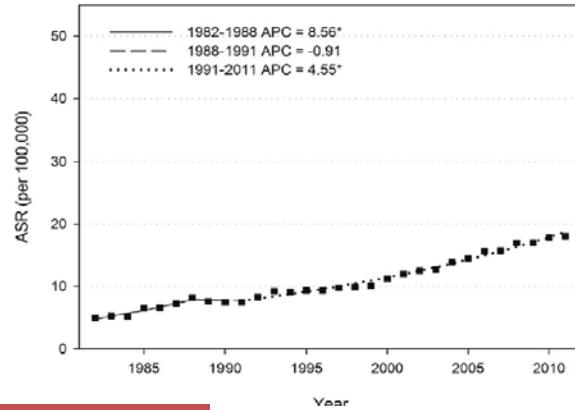
J Invest Dermatol 2016;136(6):1161-71

David C. Whiteman<sup>1,2</sup>, Adele C. Green<sup>1,2,3</sup> and Catherine M. Olsen<sup>1,2</sup>

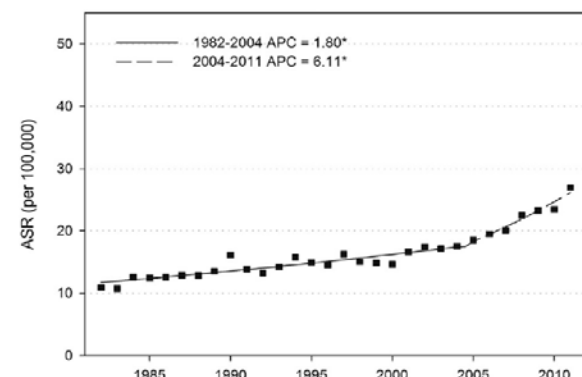
United States



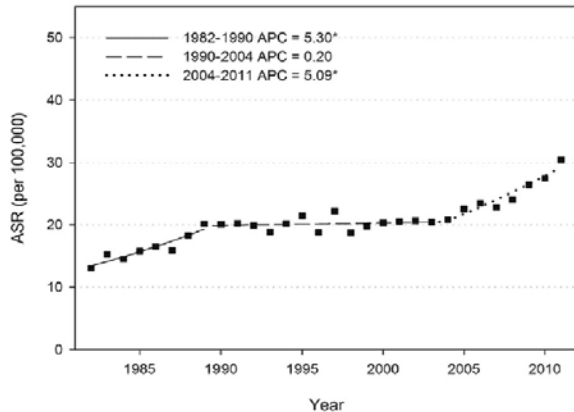
United Kingdom



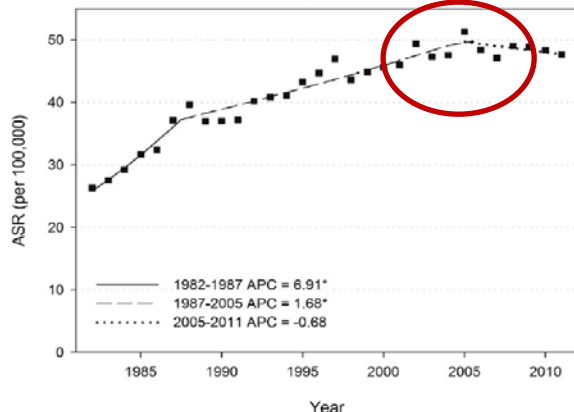
Sweden



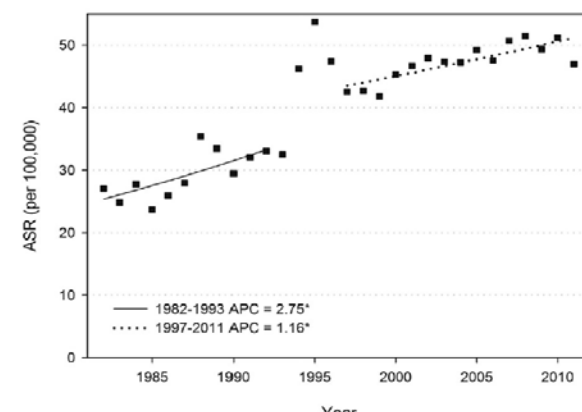
Norway



Australia.



New Zealand

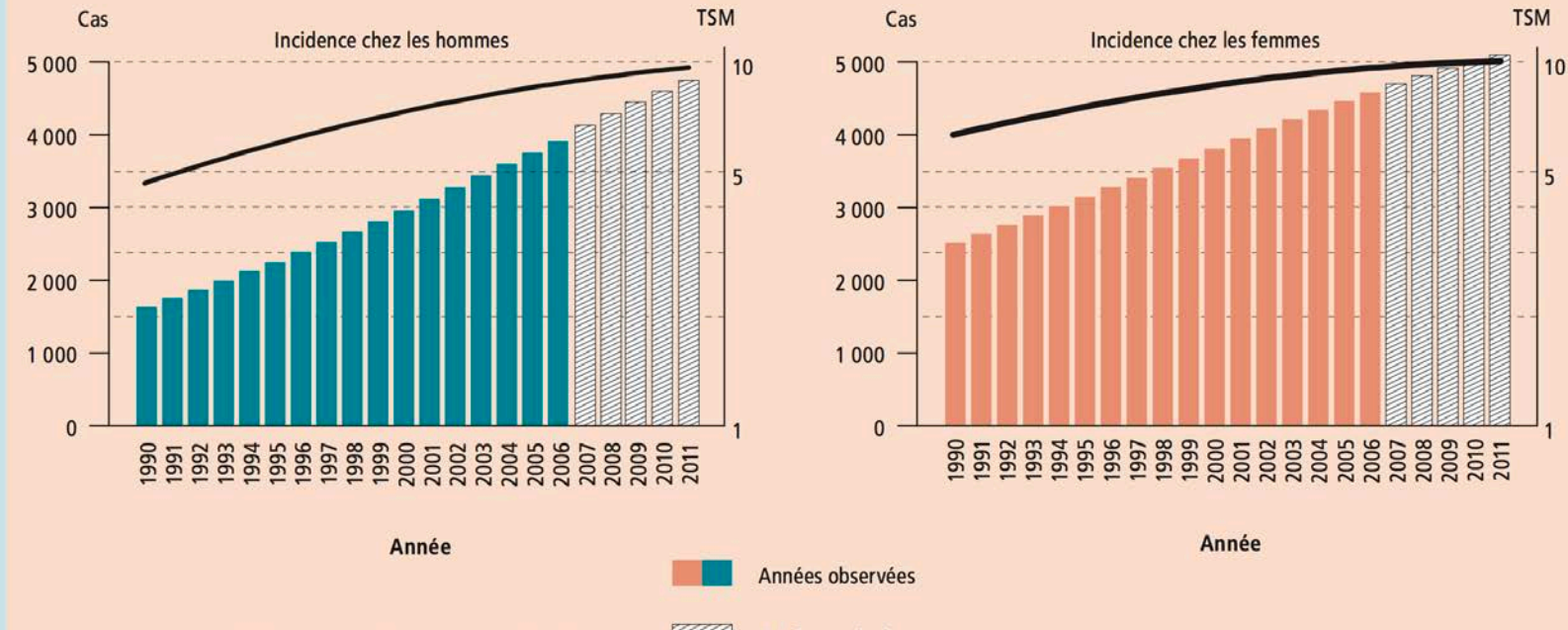


- Augmentation de l'incidence du mélanome dans le monde
- Sauf en Australie : dilution de la population caucasienne ? efficacité de la prévention?



# Evolution de l'incidence en France

Figure 1 Mélanome cutané : évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (en barres) et des taux standardisés monde (TSM) d'incidence\* et de mortalité\* (courbe), chez l'homme et la femme / Figure 1 Cutaneous melanoma : Trends in the number of new cases and deaths (in bars) and in world standardized rates (WSR) of incidence\* and mortality\* (curve), in men and women



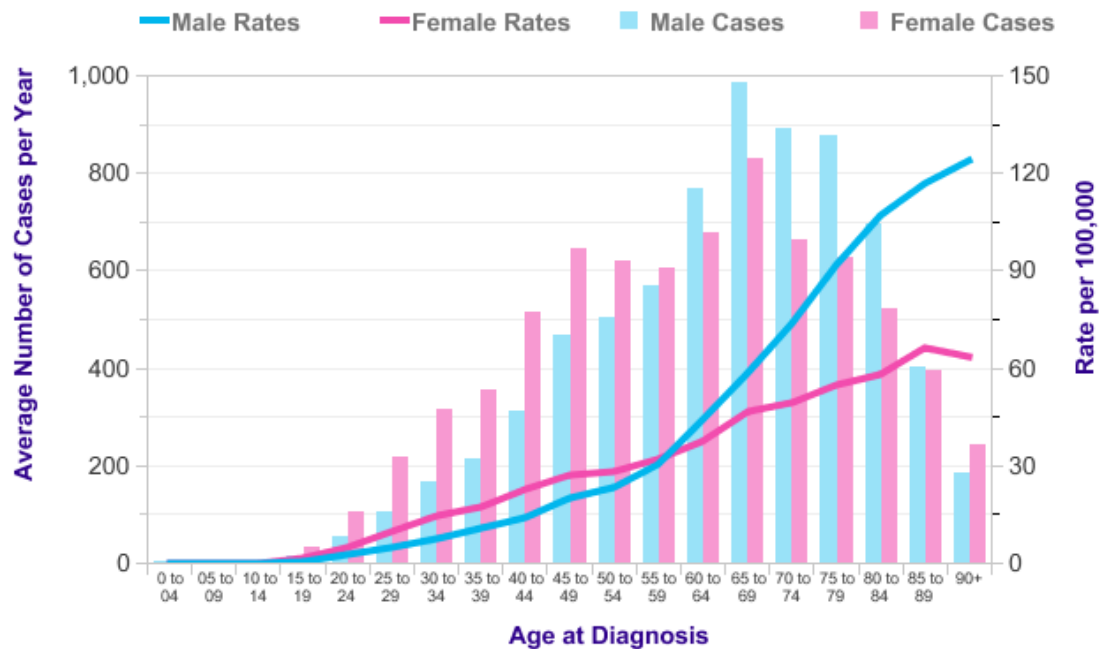
❗ L'incidence qui continue à augmenter pose quelques doutes quand à l'efficacité des campagnes de prévention solaire

Parmi tous les cancers, le mélanome cutané est l'un des 5 cancers qui connaît la plus forte augmentation entre 1980 et 2005.

Toutefois, l'incidence des mélanomes augmente à un rythme moins soutenu depuis 2000, chez l'homme comme chez la femme. Entre 2000 et 2005, le taux d'incidence chez la femme a augmenté de +0,5% par an en moyenne et de +0,8% chez l'homme

# INCIDENCE EN FONCTION DE L'ÂGE

## UK : Average Number of New Cases Per Year and Age-Specific Incidence Rates



Source: [cruk.org/cancerstats](http://cruk.org/cancerstats)

## Melanoma Skin Cancer (C43): 2012-2014



**i** L'incidence augmente avec l'âge jusque vers 6eme décennie , les cancers du jeune exprimant sans doute la génétique et ceux du plus vieux l'effet mutationnel environnemental cumulatif.

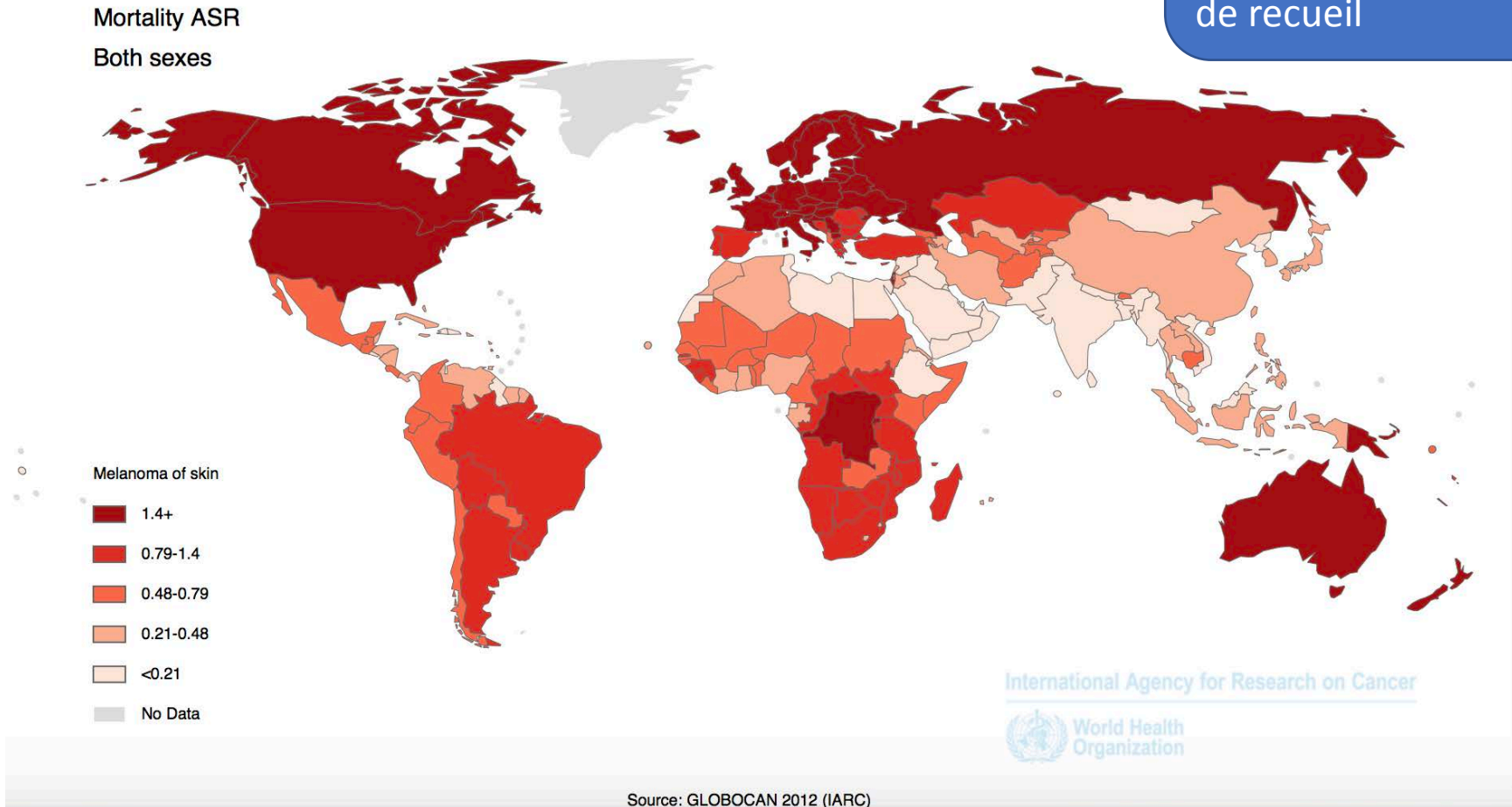
En France  
Âge médian au diagnostic en  
2012 : 64 ans chez la femme  
et 61 ans chez l'homme.

[www.e-cancer.fr/content/download/148692/.../Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/148692/.../Les-cancers-en-France-edition-2015.pdf)  
("Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer," n.d.)

# MORTALITE

Melanoma mortality worldwide – 2012  
(age standardized rates/100.000population)(Globoscan)

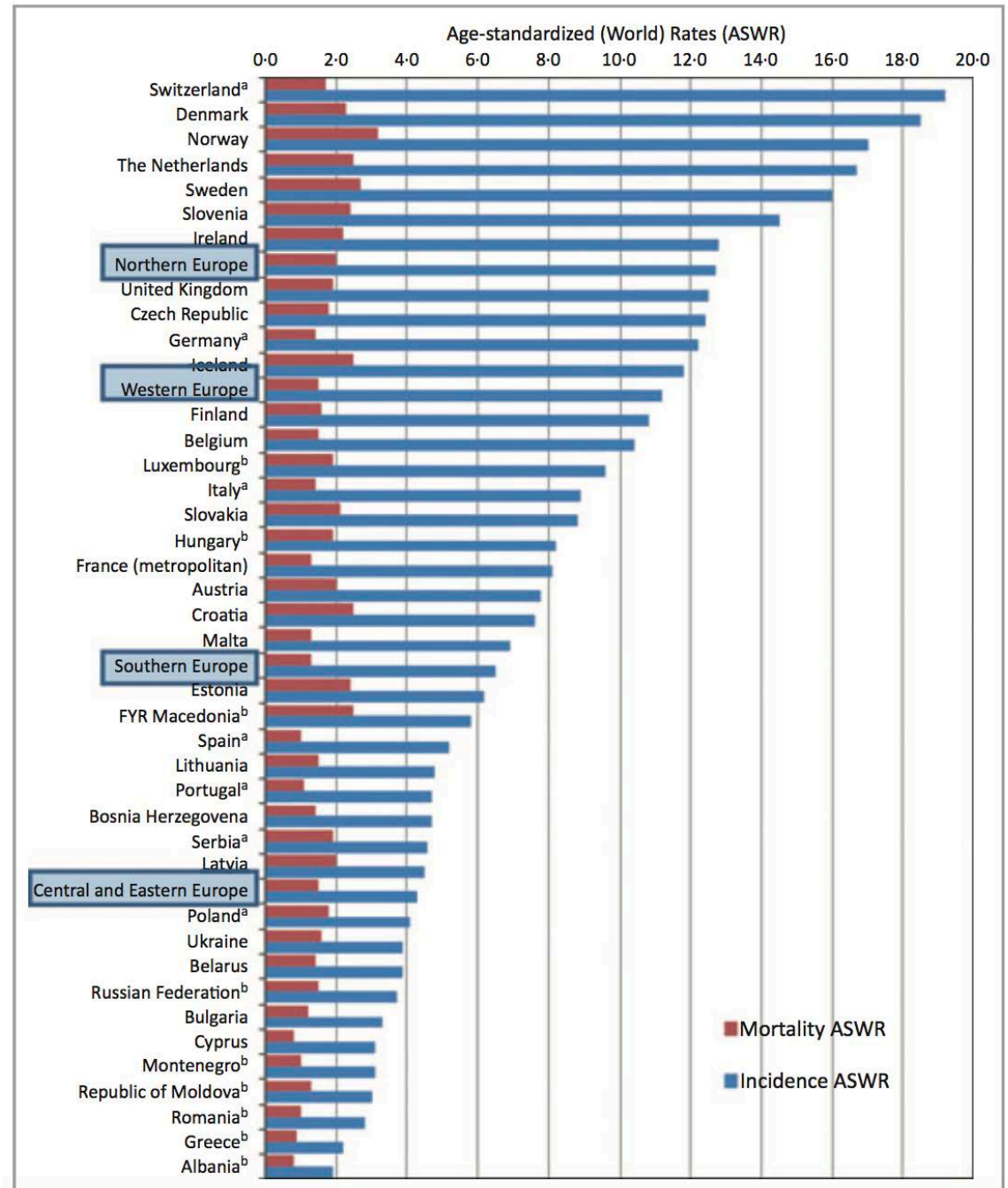
ⓘ Attention les différences s'expliquent par de vrais facteurs épidémiologiques , mais également par une qualité différente de recueil



Estimation :48,000 décès par an dans le monde lié au mélanome

# Mortalité par mélanome en Europe : de grande disparités entre Ouest/Nord et Est

- ① Attention les différences s'expliquent par de vrais facteurs épidémiologiques , mais également par une qualité différente de recueil
- ① Les différences énormes de ratio mortalité/incidence par pays font discuter de multiples facteurs selon les pays
  - Efficacité des politiques de dépistage précoce
  - Sous diagnostic dans certains, Sur diagnostic (faux mélanome) dans d'autres
  - Prise en charge après diagnostic plus ou moins bonne

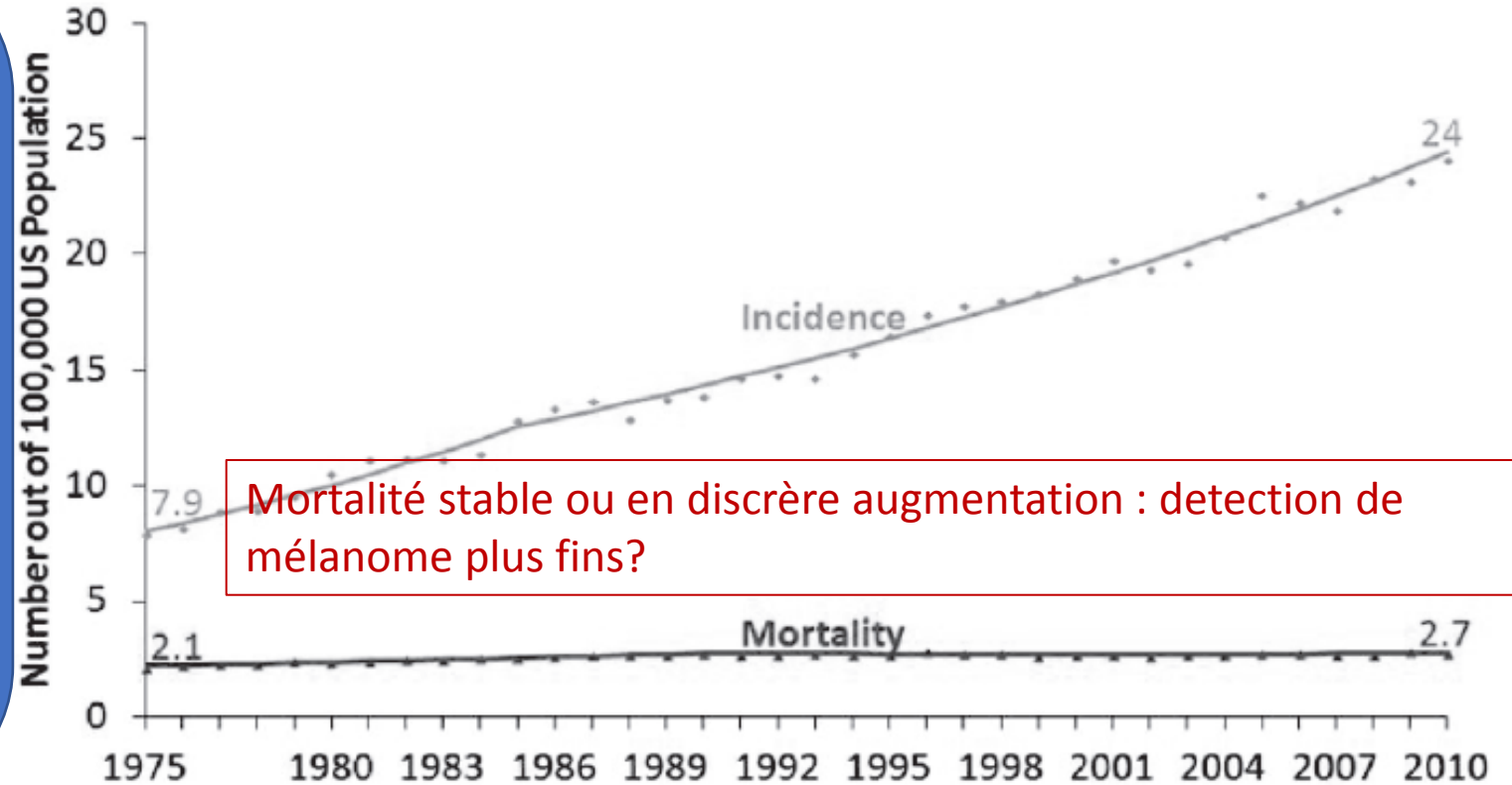




# Melanoma, SEER Database (1975-2010)

- ① L'augmentation de l'incidence peut faire discuter
  - un échec de la prévention ☹️
  - un meilleur dépistage 😊
  - un surdépistage de faux mélanomes ☹️
- ① La plus faible augmentation relative de la mortalité versus l'incidence suggère une relative efficacité du dépistage précoce, mais un surdiagnostic de faux mélanome peut contribuer à ce résultat
- ① Le fait que la mortalité augmente toujours fait qu'on ne peut parler de succès du dépistage précoce

Incidence and Mortality



5-Year Relative Survival

Year	1975	1980	1983	1986	1989	1992	1995	1998	2001	2004	2007	2010
All Stages	80%	83%	85%	87%	88%	89%	90%	91%	92%	93%	94%	94%

# L'incidence par Breslow

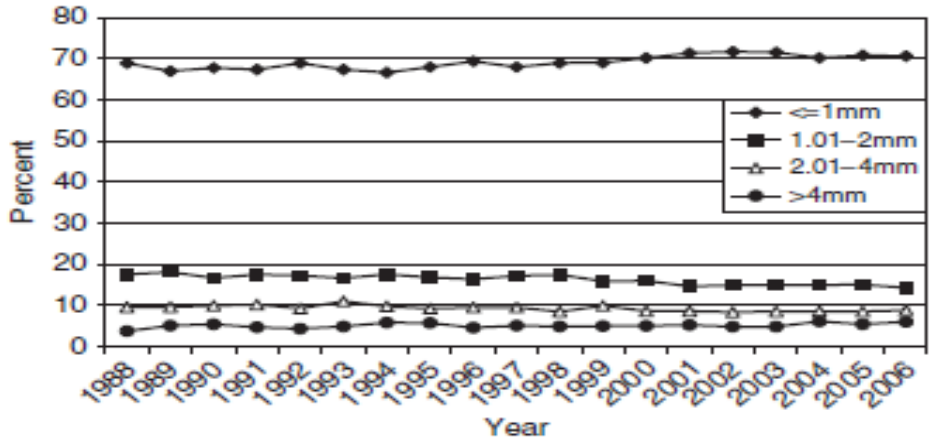
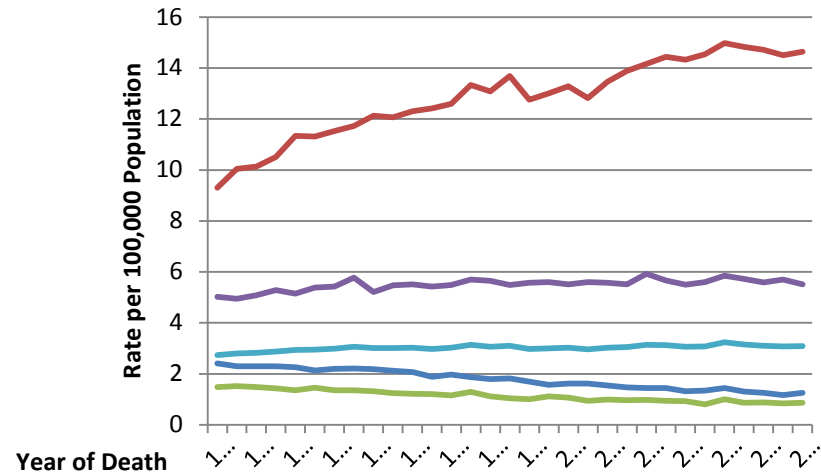


Figure 1. Proportion of malignant melanomas by thickness: US 1988-2006. Note: Only cases with known thickness are included.

Criscione and Weinstock, J Invest Dermatol 2010

# La mortalité par sexe et age



Males 50+

US SEER database (1983-2013)

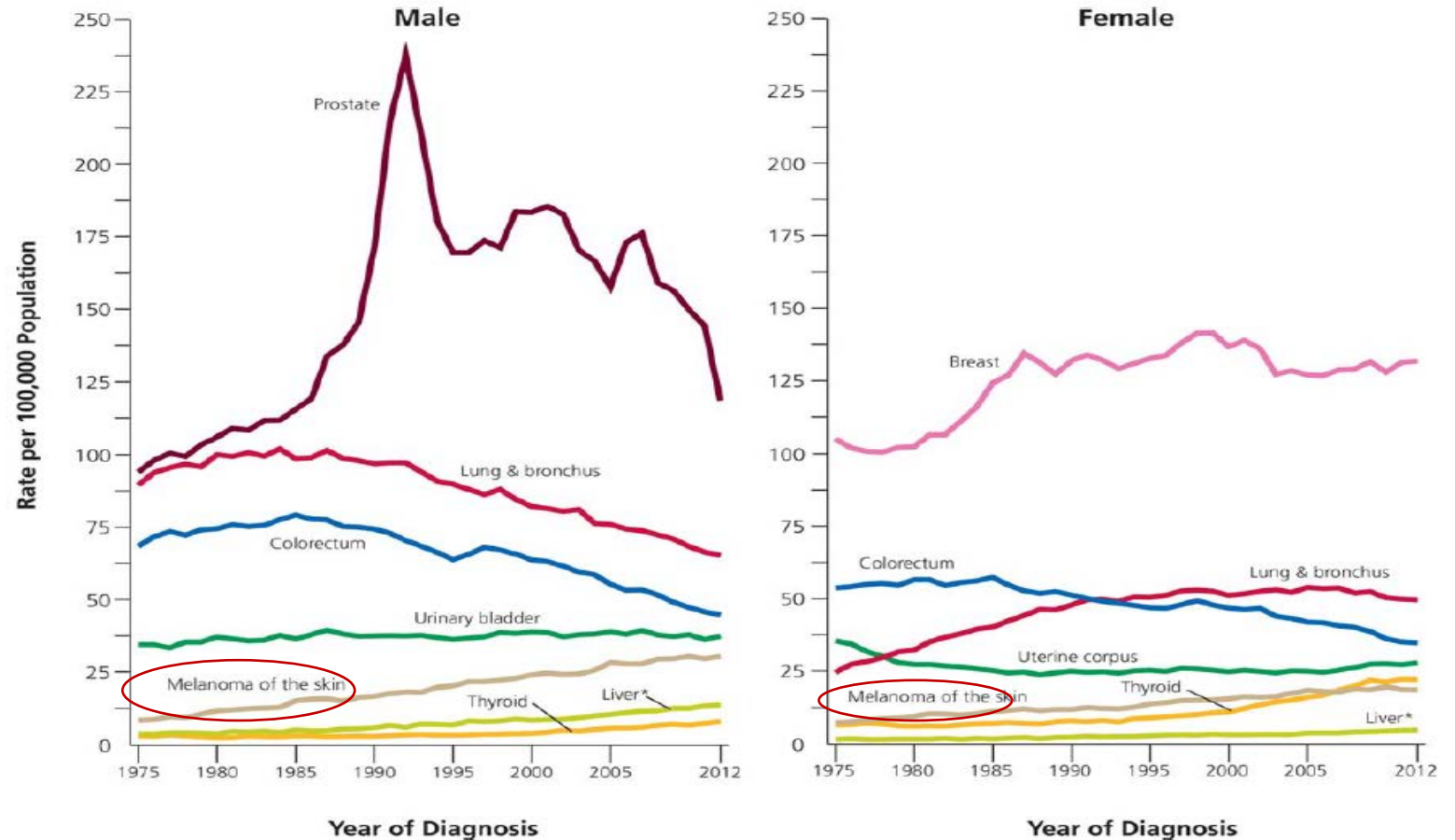
① L'incidence stable des mélanomes épais (> 4 mm) qui sont a haut risque de tuer, remet en doute l'efficacité des mesures de detection précoce

- Plus efficaces à surdiagnostiquer des faux mélanomes ou des mélanomes peu agressifs qu'à dépister précocément les mélanomes les plus agressifs ?
- Peu efficaces dans les populations qui sociologiquement comptent le plus dans le retard diagnostique (hommes > 50 ans ..)

# Trends in Incidence Rates, USA (1975 to 2012)

Siegel et al, CA CANCER J CLIN 2016;66:7–30

① Cette différence avec d'autres cancers suppose un double échec celui du dépistage précoce et celui du traitement des formes avancées. Ce dernier point est en train de changer rapidement de façon majeure



Comparativement aux cancers les plus fréquents le mélanome est un des cancers dont le taux de mortalité globalement continue a croitre dans le monde

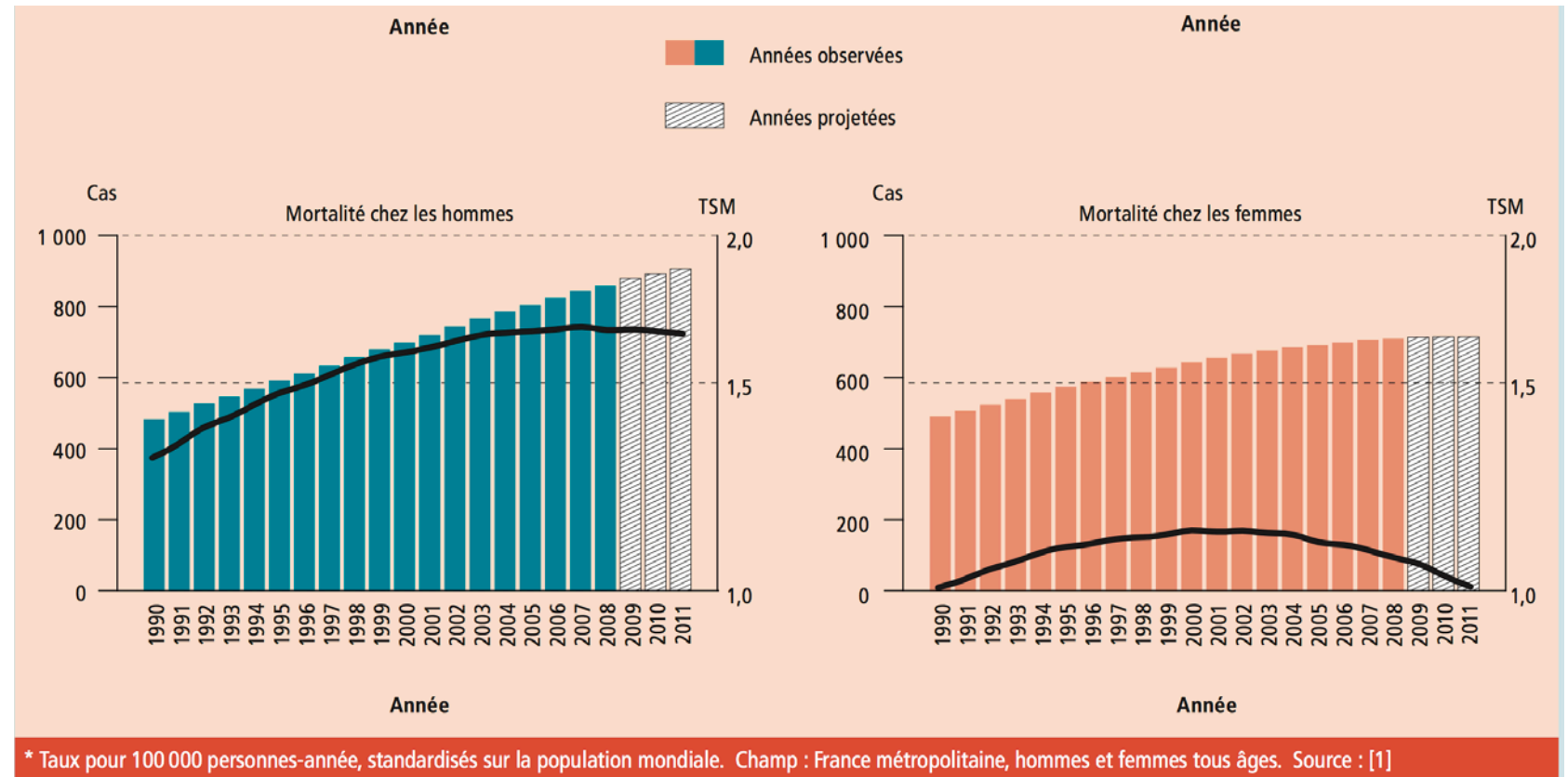
Weir et al, Prev Chronic Dis 2015

La survie à 5 ans s'améliore au cours du temps, passant de 83 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 92 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010

Les cancers en France - Edition 2015  
 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer, n.d.)

Peut être un optimisme raisonné

## Evolution de la mortalité par mélanome en France actuelle et prévisionnelle





## Mélanomes a risque et contribution des mélanomes à risque a la mortalité

① Attention, plus un mélanome est épais plus son stade est avancé, plus il est considéré comme un “mélanome à risque”. C’est statistiquement vrai, mais individuellement sans valeur. Ces critères ne sont pas le vrai reflet de l’agressivité d’une tumeur et une tumeur avec un petit Breslow peut tuer. La plupart des décès sont liés à des mélanomes de épaisseur <1mm...car ils sont majoritaires, si bien que les mélanomes a “faible risqué” contribuent paradoxalement beaucoup plus à la mortalité que les mélanomes à risque élevé

### Queensland Cancer Registry: Age-adjusted ration of incidence and mortality of melanoma by thickness (1990-2009)

**Incidence and mortality of melanoma in the Queensland population 1990–2009, by thickness**

Characteristic	1990–1994		1995–1999		2000–2004		2005–2009	
	n (%) <sup>1</sup>	ASR (95% CI)	n (%)	ASR (95% CI)	n (%)	ASR (95% CI)	n (%)	ASR (95% CI)
<b>Mortality</b>	<b>23% of deaths</b>							
≤1 mm	112 (14.0)	0.94 (0.60–1.28)	169 (17.3)	1.06 (0.72–1.40)	219 (19.3)	1.20 (0.85–1.55)	296 (22.7)	1.41 (1.05–1.77)
1.01–2.00 mm	126 (15.8)	0.92 (0.58–1.27)	153 (15.7)	0.97 (0.64–1.30)	194 (17.1)	1.06 (0.73–1.39)	272 (20.8)	1.30 (0.95–1.64)
2.01–4.00 mm	138 (17.3)	1.04 (0.68–1.40)	167 (17.1)	1.09 (0.74–1.44)	212 (18.7)	1.17 (0.82–1.52)	267 (20.4)	1.28 (0.94–1.63)
>4 mm	90 (11.3)	0.69 (0.40–0.99)	129 (13.2)	0.85 (0.54–1.16)	165 (14.5)	0.93 (0.62–1.24)	186 (14.2)	0.89 (0.61–1.18)
Metastasis only	207 (25.9)	1.52 (1.09–1.96)	251 (25.7)	1.62 (1.19–2.05)	243 (21.4)	1.34 (0.97–1.70)	207 (15.9)	0.98 (0.68–1.27)
Unknown	126 (15.8)	0.95 (0.60–1.29)	107 (11.0)	0.71 (0.43–0.99)	104 (9.2)	0.58 (0.34–0.82)	78 (6.0)	0.37 (0.19–0.56)
Total	799		976		1,137		1,306	

la plupart des deces sont liés a des mélanomes de épaisseur <1mm...

\* Whiteman DC, et al. J Invest Dermatol 2015; 135: 1190–1193

\*\* Landow et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb;76(2):258-263

# Prévention primaire

Facteurs de risque :

    Environnement : UV

    Hôte

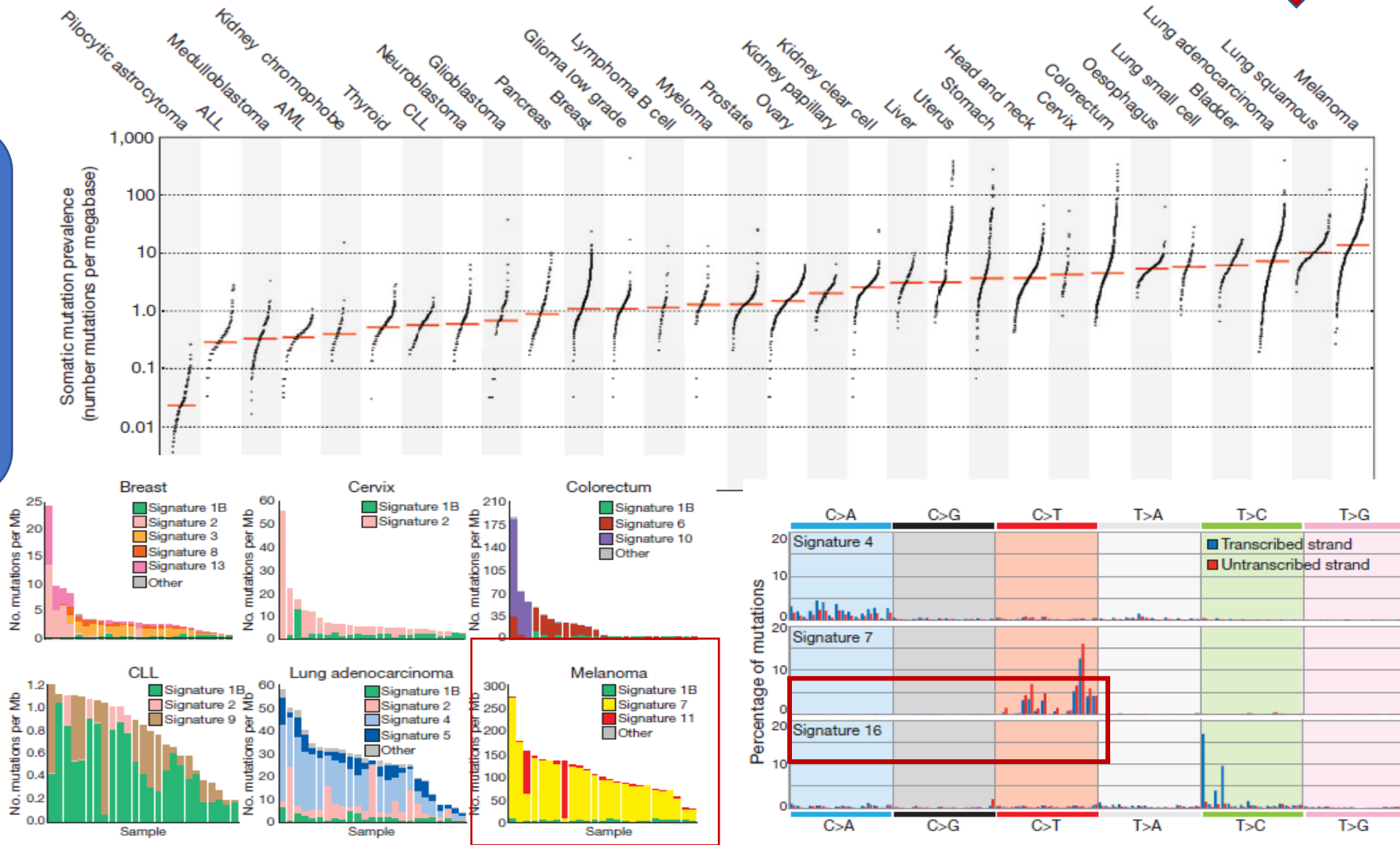
Photoprotection

# Signatures of mutational processes in human cancer

Alexandrov et al, Nature 2013



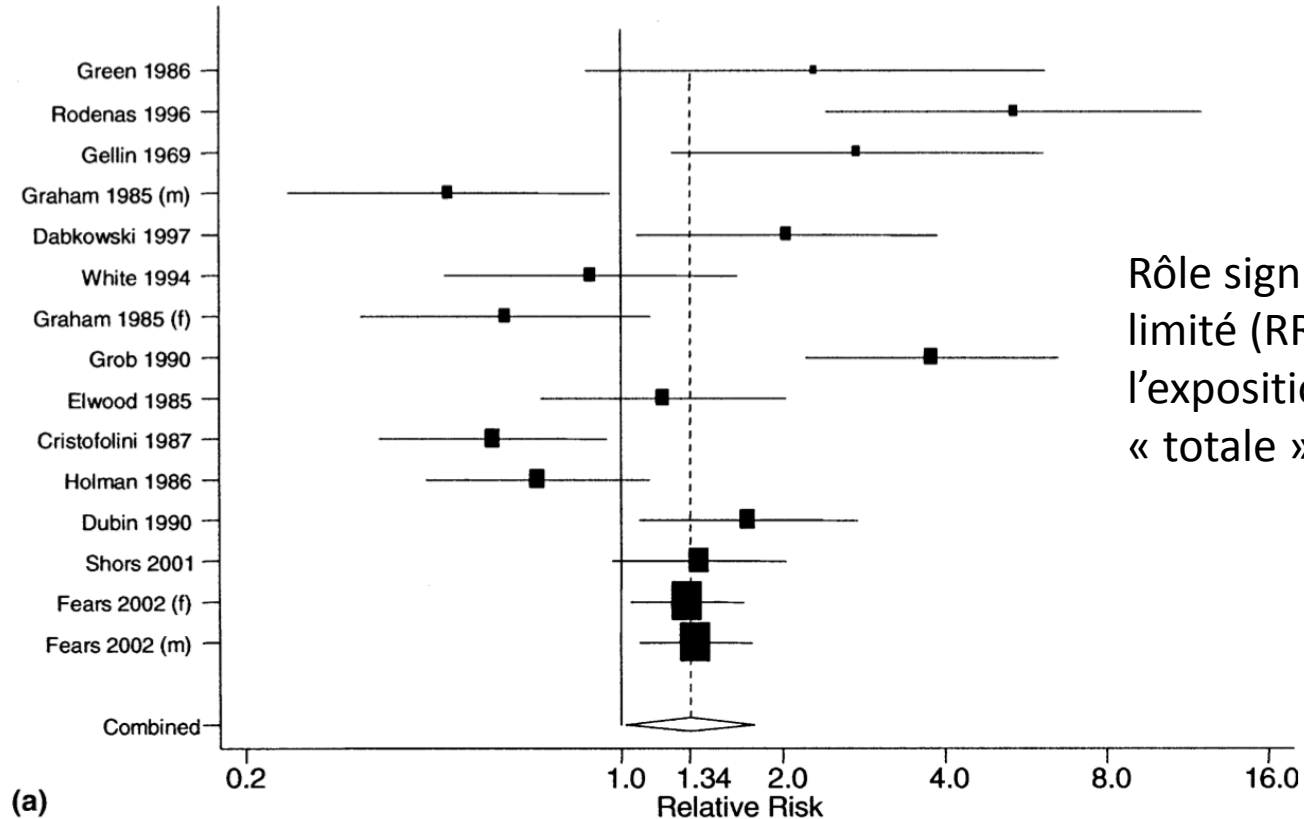
La contribution des UV au mélanome est indubitable



Higher prevalence of somatic C>T mutations (pyrimidine dimers) caused by UVR

# Facteurs de risque : environnement rôle de l'exposition solaire « totale » évalué dans une méta-analyse

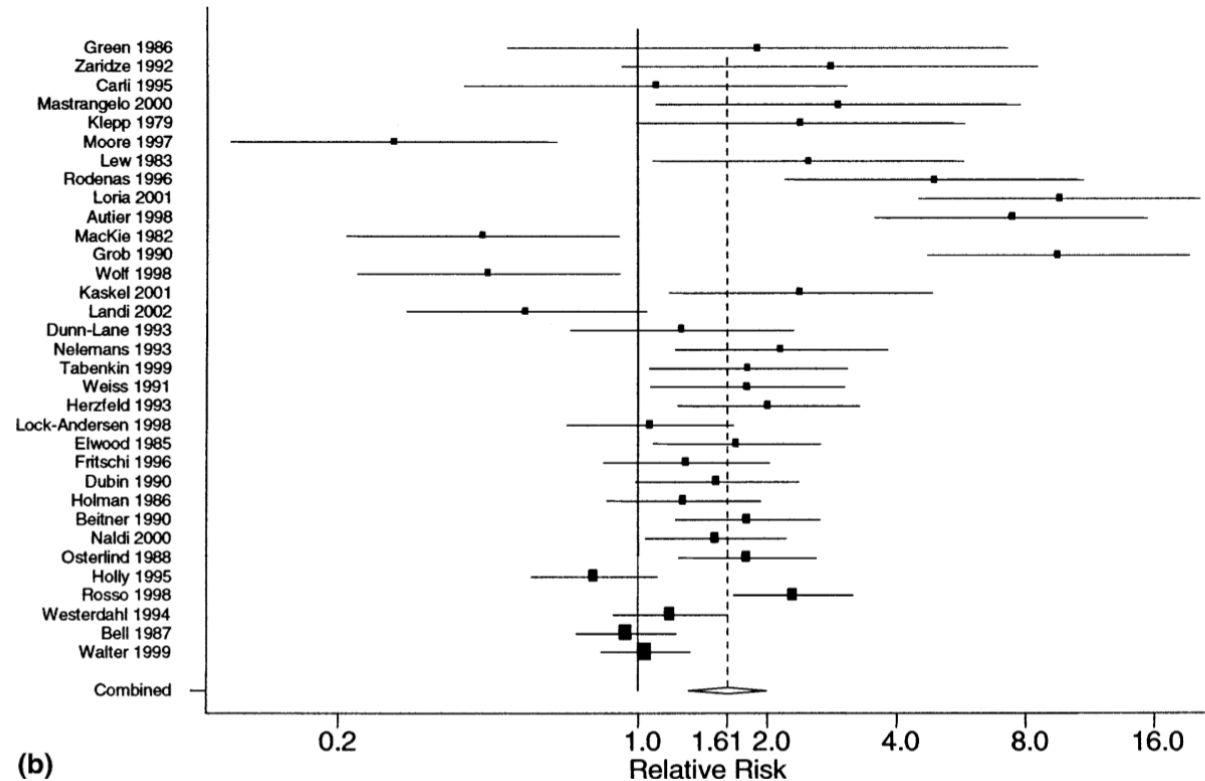
ⓘ Cependant, la contribution de la quantité totale d'exposition, qui est très difficile à évaluer, semble faible



Rôle significatif mais limité (RR 1.34) de l'exposition solaire « totale »

# Facteurs de risque : environnement rôle de l'exposition solaire intermittente évalué dans une méta-analyse

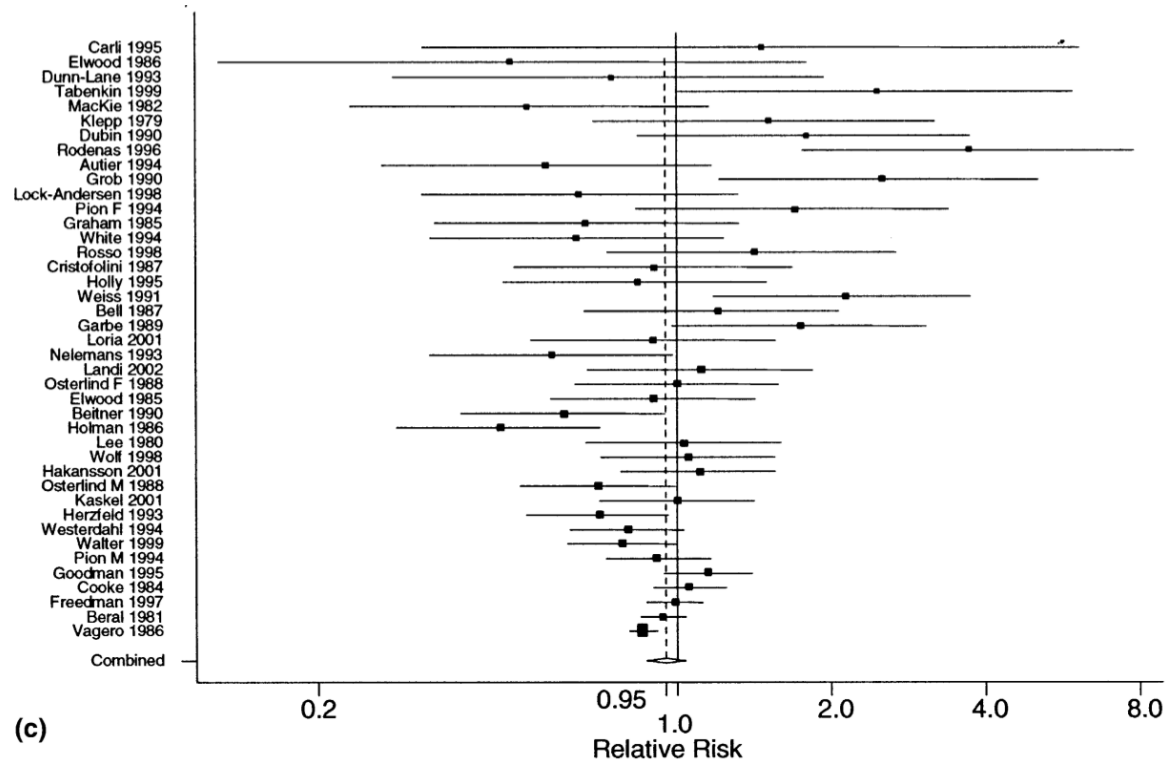
❗ La contribution de la quantité d'exposition intermittente, qui est très difficile à définir, semble plus importante



Rôle significatif, un peu supérieur (RR 1.61) de l'exposition solaire intermittente

# Facteurs de risque : environnement rôle de l'exposition solaire chronique évalué dans une méta-analyse

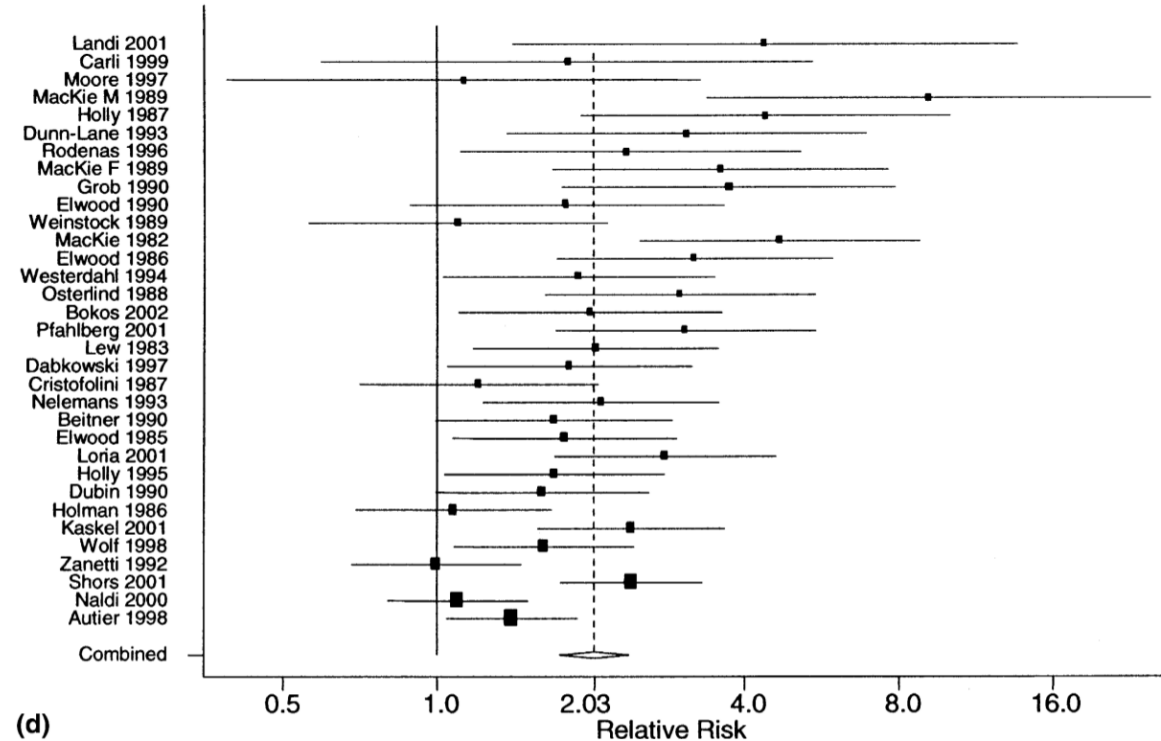
❶ La contribution de la quantité totale d'exposition régulière, qui est très difficile à évaluer, est difficile à mettre en évidence



Rôle non significatif de l'exposition solaire chronique

# Facteurs de risque : environnement rôle de coups de soleil évalué dans une méta-analyse

① Si on mesure les expositions traumatiques par les coups de soleil, elles semblent jouer un rôle important



Rôle important des expositions solaires intenses

# Site du mélanome et exposition solaire

❗ On ne parle peut être pas des mêmes mélanomes

**Table 3.** ORs of Cutaneous Melanoma Associated With Measures of Occupational and Recreational Sun Exposure From Age 20 Years to Age of Diagnosis

Exposure (hours)	Melanoma																	
	Trunk		Head and Neck						LM and LMM									
	All	Invasive Only	All			Invasive Only			All				Invasive Only					
			No.	OR	95% CI	P	No.	OR	95% CI	P	No.	OR	95% CI	P	No.	OR	95% CI	P
<b>Total</b>																		
Ambient sun exposure																		
Low (365-12,966)	66	37	25	1.00	referent	.06	17	1.00	referent	.04	20	1.00	referent	.13	2	1.00	referent	.29
Medium (> 12,966-28,490)	55	34	21	1.31	0.60 to 2.87		14	1.70	0.61 to 4.69		23	1.10	0.48 to 2.55		4	1.55	0.24 to 10.2	
High (> 28,490)	33	21	30	2.43	0.98 to 5.99		20	3.67	1.09 to 12.4		33	2.04	0.81 to 5.09		7	2.82	0.39 to 20.4	
Occupational																		
Low (209-7,331)	68	40	18	1.00	referent	.01	13	1.00	referent	.06	19	1.00	referent	.12	2	1.00	referent	.30
Medium (> 7,331-20,037)	50	26	30	2.49	1.12 to 5.54		21	3.22	1.15 to 8.97		24	1.12	0.49 to 2.54		4	1.31	0.19 to 9.02	
High (> 20,037)	36	26	28	3.25	1.32 to 8.00		17	3.26	1.01 to 10.5		33	1.89	0.79 to 4.50		7	2.11	0.32 to 13.9	
Recreational																		
Low (0-3,600)	45	27	36	1.00	referent	.11	24	1.00	referent	.68	26	1.00	referent	.39	5	1.00	referent	.94
Medium (> 3,600-7,722)	66	40	17	0.38	0.17 to 0.83		12	0.53	0.20 to 1.42		21	0.51	0.22 to 1.18		1	0.12	0.01 to 1.30	
High (> 7,722)	43	25	23	0.50	0.21 to 1.19		15	0.79	0.26 to 2.41		29	0.67	0.27 to 1.62		7	0.75	0.13 to 4.32	
Proportion of ambient exposure acquired on work days																		
Occupation (< 50%)	56	30	13	1.00	referent	< .01	9	1.00	referent	.14	17	1.00	referent	.16	4	1.00	referent	.89
Occupation (≥ 50%-75%)	53	32	25	2.07	0.92 to 4.63		20	2.05	0.77 to 5.45		26	1.93	0.86 to 4.33		4	1.11	0.24 to 5.18	
Occupation (> 75%)	45	30	38	3.38	1.54 to 7.44		22	2.15	0.80 to 5.74		33	1.81	0.79 to 4.17		5	0.90	0.20 to 4.09	
Trunk sun exposure																		
Total																		
Low (0-563)	40	19	30	1.00	referent	.65	23	1.00	referent	.98	33	1.00	referent	.01	6	1.00	referent	.34
Medium (> 563-3,339)	64	47	16	0.44	0.20 to 0.98		8	0.23	0.08 to 0.67		23	0.67	0.30 to 1.48		3	0.39	0.07 to 2.15	
High (> 3,339)	50	26	30	0.83	0.40 to 1.71		20	0.88	0.35 to 2.23		20	0.35	0.16 to 0.79		4	0.45	0.10 to 2.06	
Occupational																		
None (0)	88	50	41	1.00	referent	.93	29	1.00	referent	.92	46	1.00	referent	.41	10	1.00	referent	.09
Some (> 0)	66	42	35	1.03	0.57 to 1.85		22	0.96	0.46 to 2.02		30	0.76	0.40 to 1.45		3	0.29	0.07 to 1.19	
Recreational																		
Low (0-209)	35	16	32	1.00	referent	.13	23	1.00	referent	.36	33	1.00	referent	.07	7	1.00	referent	.33
Medium (> 209-1,711)	67	45	20	0.40	0.19 to 0.87		11	0.22	0.08 to 0.63		18	0.38	0.17 to 0.85		1	0.09	0.01 to 0.87	
High (> 1,711)	52	31	24	0.54	0.25 to 1.15		17	0.55	0.21 to 1.46		25	0.47	0.21 to 1.04		5	0.41	0.09 to 1.77	

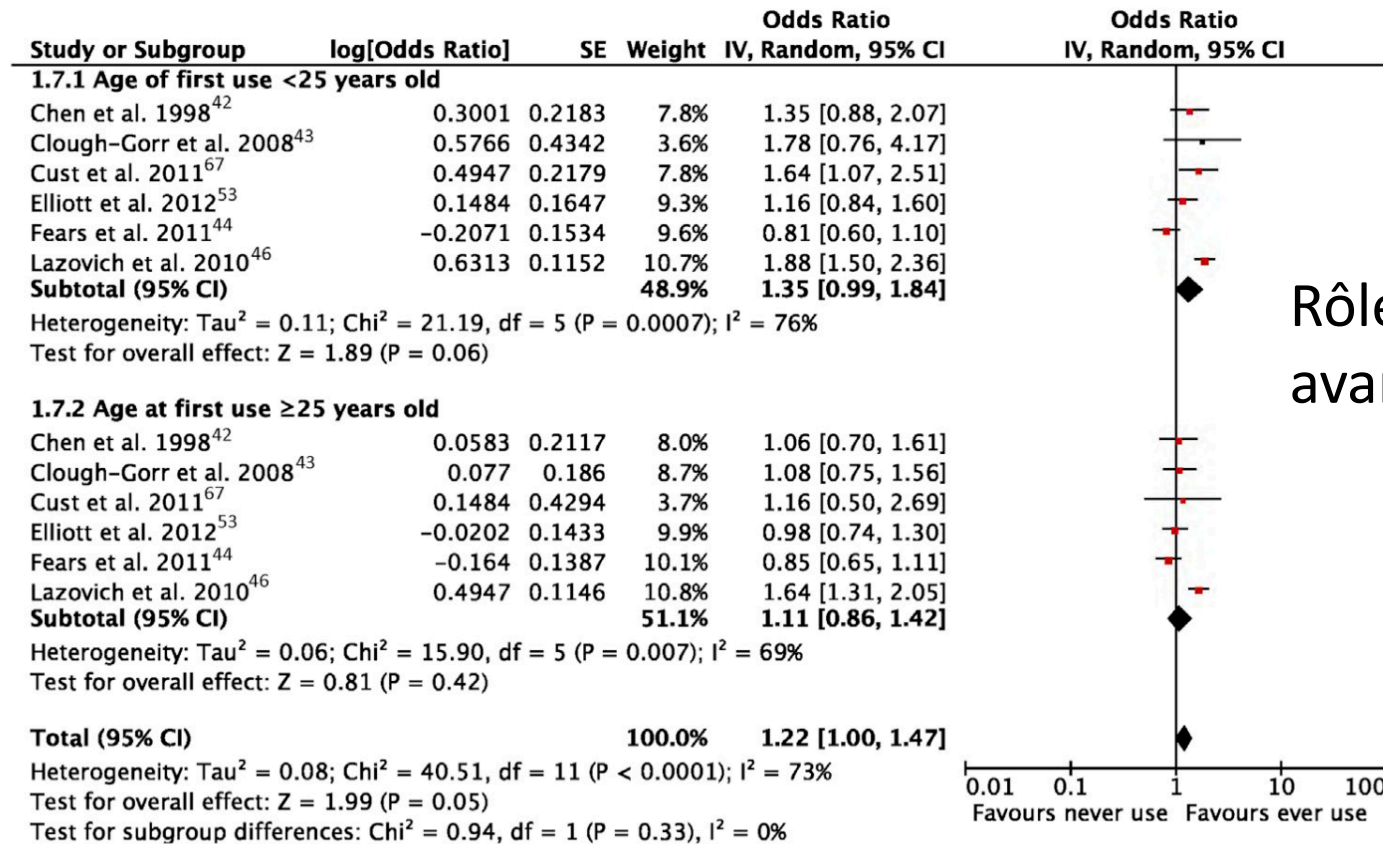
NOTE. ORs adjusted for exact age, age squared, sex, and Breslow thickness. All statistical tests were two sided. Abbreviations: OR, odds ratio; LM, lentigo maligna; LMM, lentigo maligna melanoma.

Les melanomes Tete et cou sont plus liés que les mélanomes du tronc aux expositions cumulatives , Et moins aux expositions « récréatives »



# Facteurs de risque : environnement rôle des cabines de bronzage évalué dans une méta-analyse

① Les cabines sont surement un facteur de risque mais l'interprétation doit être prudente, car elles attirent particulièrement des personnalités heliophiles, peu sensibles aux messages de prévention et ayant peu de capacité naturelles à bronzer



Rôle plus important avant 25 ans

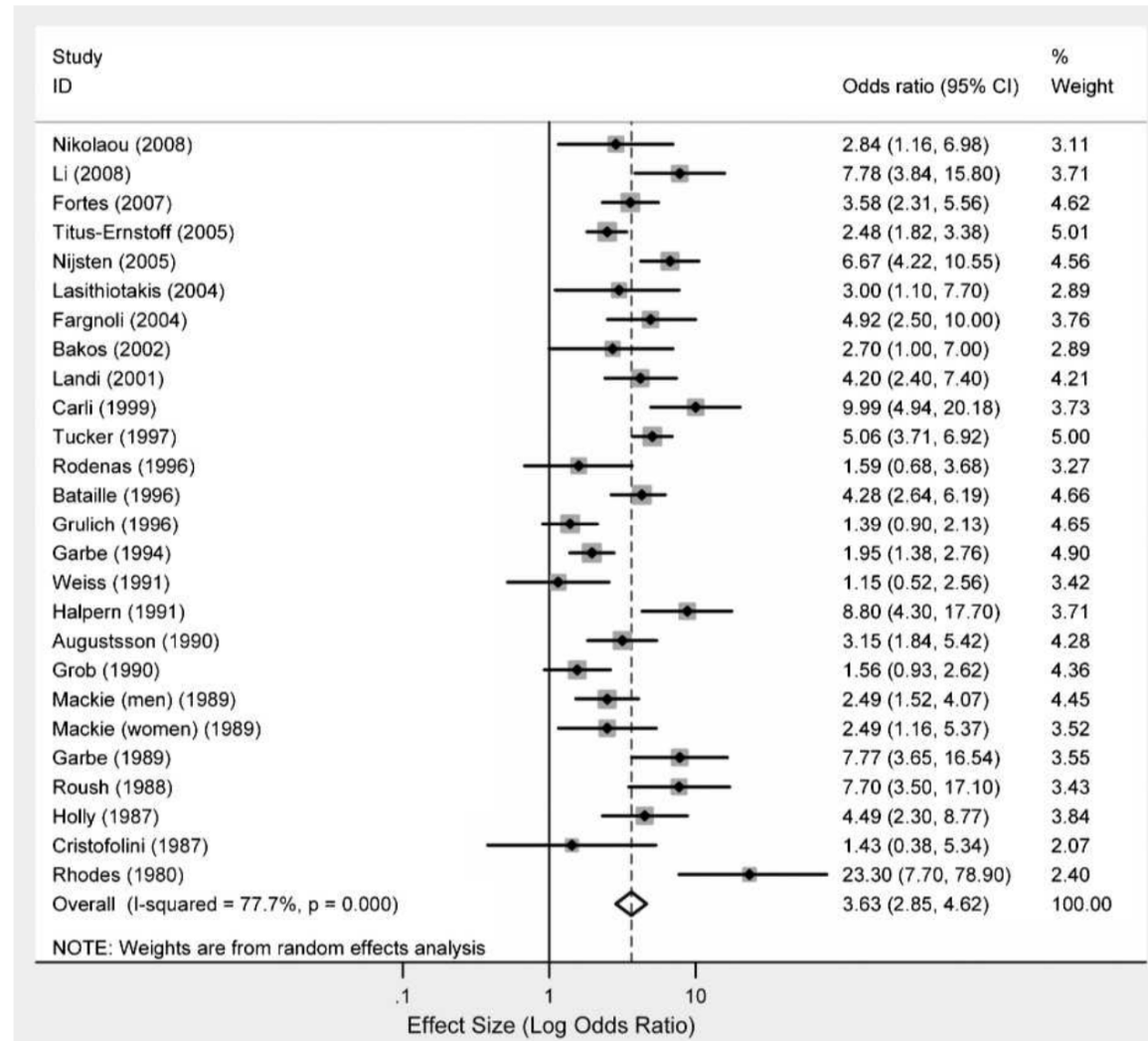
# Facteurs de risque liés à l'hôte évalués dans une méta-analyse

① La génétique joue un rôle clé dans la modulation de l'impact de l'exposition solaire sur le risque

Risk factors	Categories	RR and 95% CI	Heterogeneity Chi-square <i>P</i> -value
Family history:	Yes <i>vs.</i> No	1.74 (1.41, 2.14)	0.368
Actinic damage indicators:	Pre-malignant and skin-cancer lesions <i>vs.</i> No	4.28 (2.80, 6.55)	<0.001
	Other indicators <i>vs.</i> No	2.02 (1.24, 3.29)	<0.001
Density of freckles	High <i>vs.</i> Low	2.10 (1.80, 2.45)	<0.001
Phototype	I <i>vs.</i> IV	2.09 (1.67, 2.58)	0.002
	II <i>vs.</i> IV	1.84 (1.43, 2.36)	<0.001
	III <i>vs.</i> IV	1.77 (1.23, 2.56)	<0.001
Eye colour	Blue <i>vs.</i> Dark	1.47 (1.28, 1.69)	<0.001
	Green <i>vs.</i> Dark	1.61 (1.06, 2.45)	<0.001
	Hazel <i>vs.</i> Dark	1.52 (1.26, 1.83)	0.499
Hair colour	Red <i>vs.</i> Dark	3.64 (2.56, 5.37)	<0.001
	Blond <i>vs.</i> Dark	1.96 (1.41, 2.74)	<0.001
	Light brown <i>vs.</i> Dark	1.62 (1.11, 2.34)	<0.001
Skin colour	Light <i>vs.</i> Dark	2.06 (1.68, 2.52)	<0.001

# Facteurs de risque liés à l'hôte : rôle majeur du phénotype « présence de naevus atypique » évalué dans une méta-analyse

❶ La présence de naevus atypiques est un facteur de risque parce que c'est qu'une mesure intermédiaire combinant les facteurs génétiques et expositions solaires reçues



# Facteurs de risque liés à l'hôte : rôle du phénotype naevique (naevi commun) évalué dans une méta-analyse

① Le nombre de naevus est un facteur de risque parce que c'est qu'une mesure intermédiaire combinant les facteurs génétiques et les expositions solaires recues

**Number of common nevi  
(all studies,  $n = 24$ )**

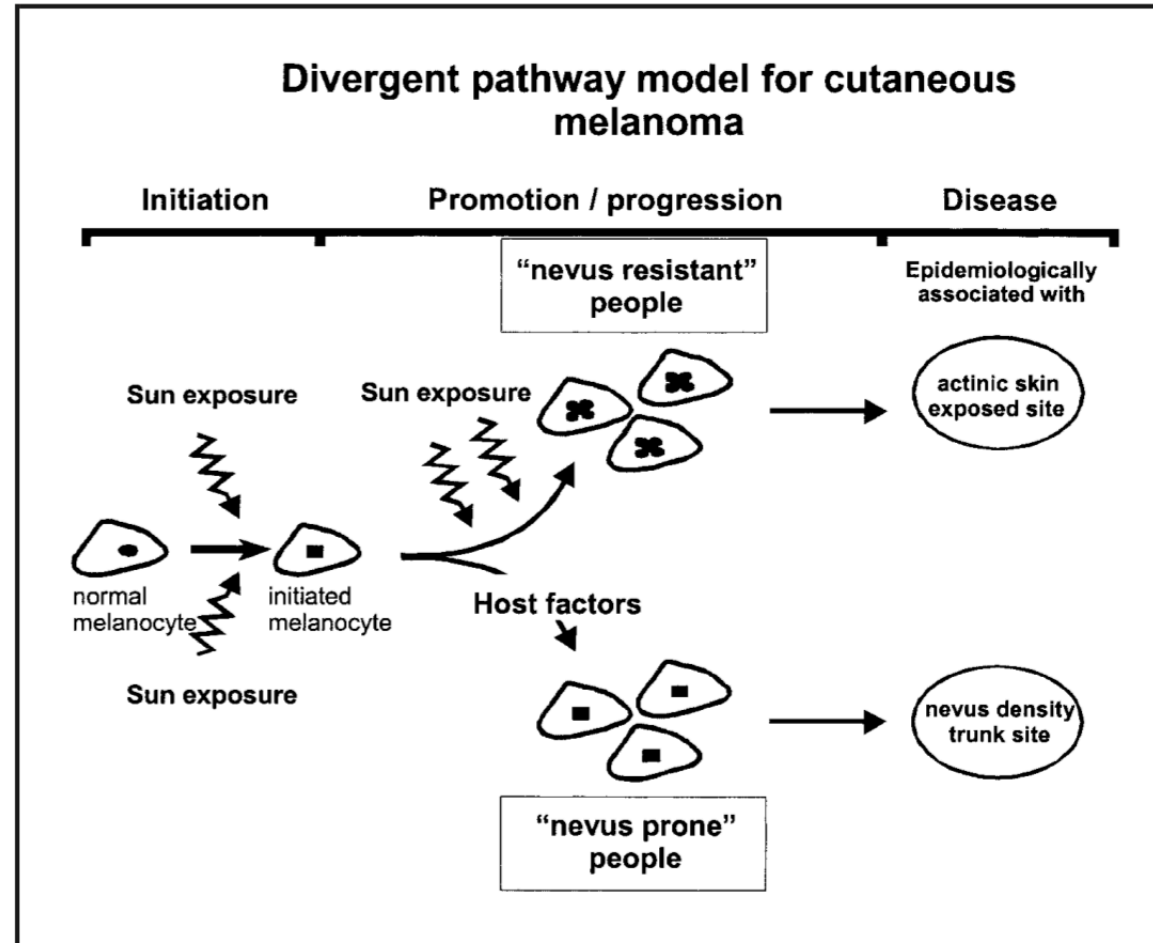
**RR (95%CI)**

---

Per increase of 1 nevus	1.017 (1.014-1.020)
10	1.18 (1.15-1.22)
20	1.40 (1.32-1.49)
30	1.66 (1.52-1.81)
40	1.96 (1.74-2.21)
50	2.32 (2.00-2.69)
80	3.85 (3.04-4.88)
120	7.56 (5.30-10.77)
150	12.54 (8.05-19.5)

# « The divergent pathway model for melanoma

① Ce schéma simpliste en 2 forms "épidémiologiques de mélanome" illustre un concept assez simple. Une génétique à haut risque ne demande que peu de facteurs environnementaux pour déclencher un cancer, mais il faut beaucoup de facteurs environnementaux lorsque la génétique est peu favorable au cancer.



# Relation âge/naevotype/irradiation solaire/génotype du mélanome

① On commence à relier des profils moléculaires et des profils épidémiologiques

Characteristic	<i>BRAF</i> + vs wild-type, OR* (95% CI)	<i>NRAS</i> + vs wild-type, OR* (95% CI)
Age at diagnosis (per 10 y)	0.8 (0.7-1.0)	1.4 (1.1-1.9)
No. nevi on the back		
0-4	1.0	1.0
5-14	2.8 (1.2-6.4)	1.1 (0.4-3.3)
>14	3.4 (1.5-7.8)	1.9 (0.6-5.5)
<i>P</i> <sub>trend</sub>	0.004	0.27
Early-life ambient UV irradiance in kJ/m <sup>2</sup> /y		
Low UV (≤770)	1.0	1.0
High UV (>770)	2.6 (1.2-5.6)	0.9 (0.4-2.2)

**Mutation BRAF:**  
associée au nombre de naevi sur le tronc, exposition intense aux UV,

**Mutation NRAS :**  
associée à l'âge plus élevé mais non aux deux autres facteurs

# Prévention primaire

Facteurs de risque :

Environnement

Hôte

Photoprotection

# Photoprotection

- Mesures physiques
- Ecrans solaires



ⓘ Attention, être informé est une condition nécessaire mais absolument pas suffisante pour bien faire

LES AUTO-BRONZANTS ET LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES NE PROTÈGENT PAS DU SOLEIL  
EN SAVOIR +

LE SOLEIL PROVOQUE DES CANCERS DE LA PEAU

TOUS ÉGAUX FACE AU SOLEIL ?

UV CE QU'IL FAUT SAVOIR

APPRENEZ À SURVEILLER VOTRE PEAU

# 5 HABITUDES POUR EN FINIR AVEC LA TOAST ATTITUDE

## soleil : mode d'emploi

-  Evitez le soleil de 12h à 16h
-  Recherchez l'ombre
-  Couvrez-vous
-  Renouvelez souvent
-  Peaux jeunes = peaux fragiles

**ACTUALITÉS :**  
**Dites NON à la Toast attitude !**  
N'oubliez pas tee-shirt, chapeau, lunettes...  
DÉCOUVREZ LE FILM DE L'OPÉRATION **Gare au soleil !** ET LA CAMPAGNE 2008  
"SAUVEZ LES TOASTS !" CLIQUEZ ICI POUR JOUER !  
Téléchargez les fonds d'écrans !

**TESTEZ VOTRE RISQUE AU SOLEIL**  
Cliquez ici

INSTITUT NATIONAL DU CANCER  
ESPACE PARTENAIRES  
SECOURS POPULAIRE FRANÇAIS

PRESSE CONTACT LIENS

# Primary Prevention of Skin Cancer

On the “patient level”:

- ✓ Offer medical advise/guidance
- ✓ Use of protective measures

ⓘ Attention, il faut être réaliste, ces conseils se heurtent de plein fouet à la mode du bronzage, le plaisir de la plage, à l’industrie du voyage, au “ça n’arrive qu’aux autres”, au rapport entre le plaisir immédiat certain versus le risque demain peut-être ...



**PROTECT YOURSELF IN FIVE WAYS FROM SKIN CANCER**



# Efficacité des mesures de photoprotection pour la prévention des nevi chez l'enfant

① Les vêtements à la plage sont à la fois une protection directe plus simple et plus fiable mais ils sont aussi un témoin d'un certain comportement prudent ...

Behavior	Regression coefficient	95% confidence interval	p value
<i>Use of sunscreen</i>			
Ever used sunscreen	-0.04	-0.18, 0.10	0.581
Frequency of sunscreen use during sun exposure	-0.01	-0.04, 0.01	0.329
Sunscreen score	-0.01	-0.02, 0.01	0.435
Application of sunscreen on the entire body	-0.02	-0.06, 0.03	0.415
Sun-protection factor of the sunscreen applied	-0.003	-0.007, 0.002	0.268
<i>Clothing worn at the beach or outdoor swimming pool</i>			
Swimsuit or trunks	-0.10	-0.24, 0.03	0.133
T-shirt	-0.08	-0.15, -0.02	0.011
Shorts	-0.15	-0.22, -0.07	<0.001
Combined clothing score	-0.09	-0.13, -0.05	<0.001
Combined clothing and sunscreen score	-0.04	-0.06, -0.02	<0.001

Importance de la photoprotection vestimentaire!

# The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031

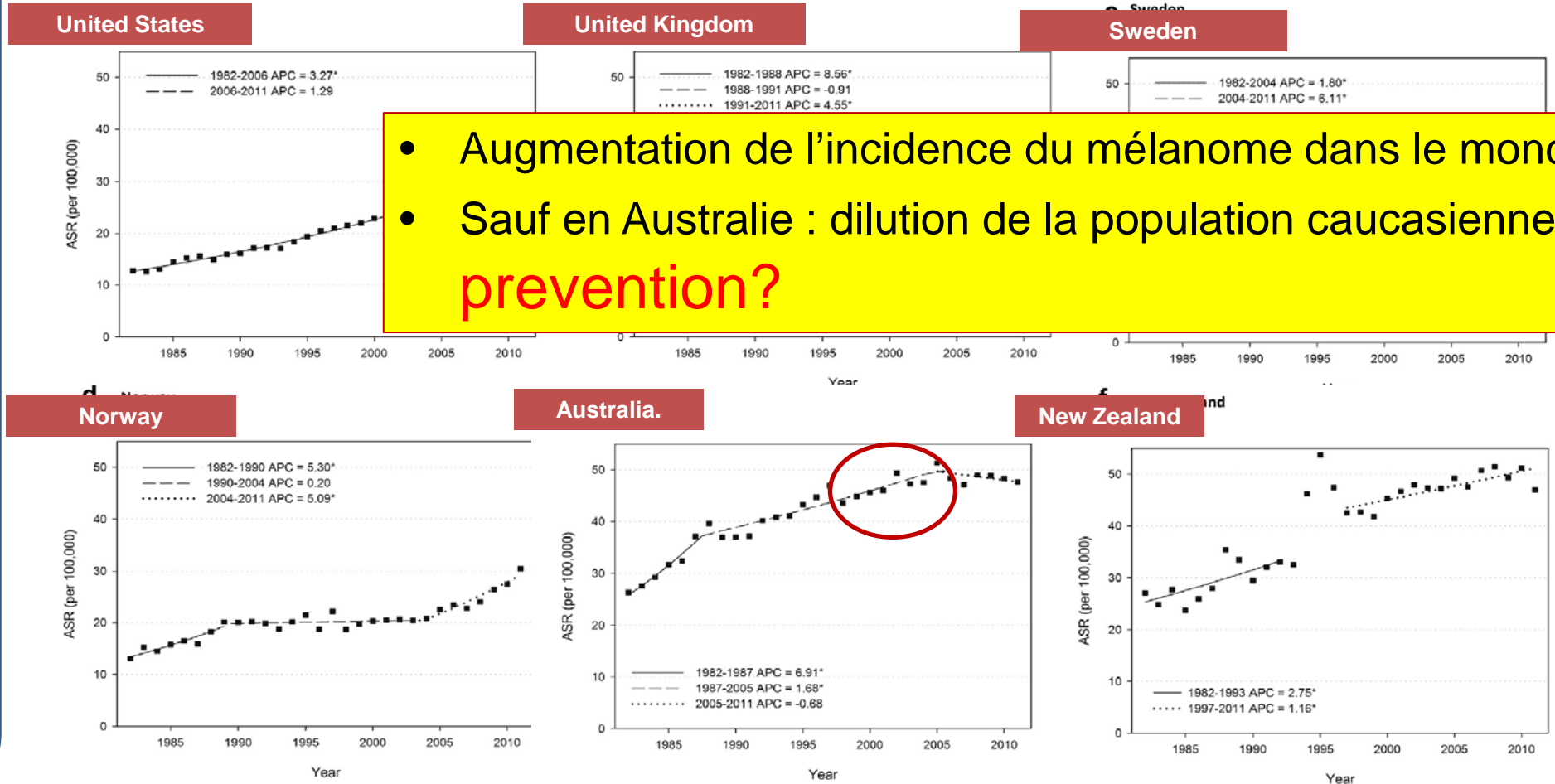


J Invest Dermatol 2016;136(6):1161-71

David C. Whiteman<sup>1,2</sup>, Adele C. Green<sup>1,2,3</sup> and Catherine M. Olsen<sup>1,2</sup>

① L'augmentation de l'incidence du mélanome dans le monde entier n'est pas très encourageante pour penser que la prévention est efficace, même si on peut penser qu'une partie de cette augmentation est artificielle par surdiagnostic

① L'Australie le seul pays où l'incidence baisse et où on aimerait croire que cela résulte de la prévention, a sans doute une baisse d'incidence en partie liée à la dilution de la population caucasienne dans la population asiatique




• Augmentation de l'incidence du mélanome dans le monde  
 • Sauf en Australie : dilution de la population caucasienne? **effective prevention?**

# Intérêt des écrans solaires, quelles sont les évidences?

- La biologie
- Données de registre
- Une seule étude interventionnelle



ORIGINAL ARTICLE

**Prevention of DNA damage in human skin by topical sunscreens**Catherine M. Olsen<sup>1,2</sup> , Louise F. Wilson<sup>1</sup>, Adèle C. Green<sup>1,2,3</sup>, Neela Biswas<sup>1</sup>, Juhi Loyalka<sup>1</sup> & David C. Whiteman<sup>1,2</sup>

- ① Pas de débat . Un photoprotecteur solaire protège.
- ① Attention, la faille est ailleurs dans son mode d'utilisation quand comment

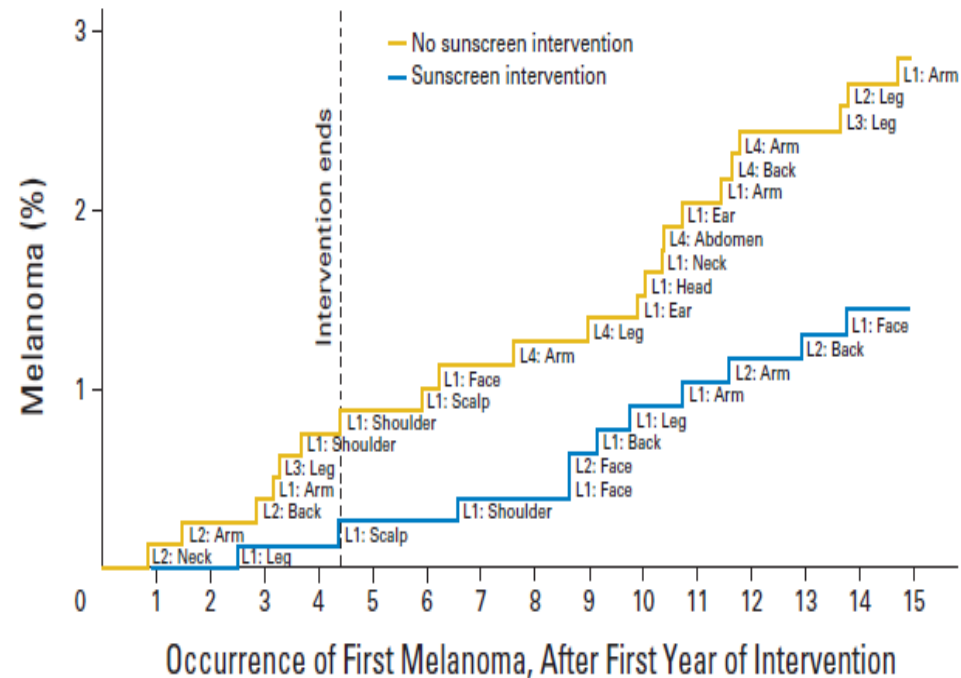
Reference	DNA markers	Sample size	Skin type	Biomarker
Bykov	TT dimer	14	I-II	Reduced
Hacker	CPD, p53, Ki67, cell counts	57	I-III	Reduced
Liardet	CPD, p53, 8OHdG	8	I-III	Reduced
Ling	TT dimer, P53	4	II-III	Reduced
Mahroos	TT dimer	18	I-IV	Reduced
Van Praag	TT dimer	10	II – III	Reduced
Young '00	TT dimer, (6-4)PP	8	I-II	Reduced
Young '91	Unscheduled DNA synthesis	18	I-V	Reduced

**Sunscreens prevent DNA damage *in vivo* in human skin exposed to ultraviolet radiation**

# Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up

Adèle C. Green, Gail M. Williams, Valerie Logan, and Geoffrey M. Strutton

1992-1996, Nambour, Queensland  
 1,621 residents randomized in two groups:  
 - Daily sunscreen +16 SPF application plus beta-carotene vs placebo  
 - *Ad lib* sunscreen application plus beta-carotene vs placebo



Persons at risk	
No sunscreen intervention	809 806 804 803 798 792 789 784 780 773 764 752 745 740 738
Sunscreen intervention	812 808 804 800 795 788 782 780 773 769 763 754 747 744 741

- Risk reduction of new primary melanoma overall by 50%
- Risk reduction of new primary invasive melanoma by 73%

- ① Bien utilisés, les photoprotecteurs externes peuvent être efficaces en prévention du cancer
- ① Combien les utilisent correctement ?

# Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use

Catherine M. Olsen,<sup>1,2</sup> Louise F. Wilson,<sup>1</sup> Adele C. Green,<sup>1,2,3</sup> Christopher J. Bain,<sup>1,4</sup> Lin Fritschi,<sup>5</sup> Rachel E. Neale,<sup>1,2</sup> David C. Whiteman<sup>1,2</sup>

**Table 2: Potential impact of changing solar UVR exposure: number of cutaneous melanomas (C43) and population attributable fractions (PAF).**

Sex	Observed Cases 2010	Time Shift <sup>a</sup>			Geographic Shift <sup>b</sup>		
		Expected Cases	Excess cases	PAF%	Expected Cases	Excess cases	PAF%
Males	6,700	3,185	3,515	52.5	5,434	1,266	18.9
Females	4,705	3,072	1,633	34.7	3,951	754	16.0
Persons	11,405	6,257	5,148	45.1	9,385	2,020	17.7

Regular sunscreen use prevented around 14,190 (PF 9.3%) and 1,730 (PF 14%) people from developing SCC and melanoma, respectively



Data from the Norwegian Women and Cancer Study

National registry:

- ✓ 143,844 females with personal history of malignancy (40-75 years)
- ✓ 722 Melanomas
- ✓ 1,532,247 PY follow-up

Ca serait vrai si si si si ....

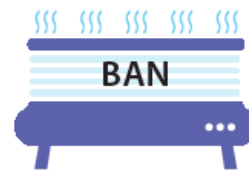
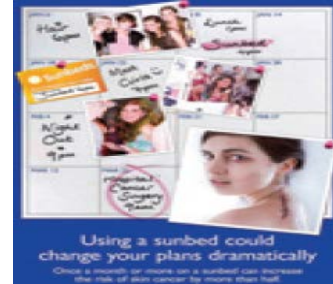
**Table 3.** Association Between Sunscreen Use With SPF < 15 and ≥ 15 and Risk of Melanoma (n = 109,886)

Sunscreen Use in High/Low Latitudes*	No. of Cases	Model 1†, HR (95% CI)	Model 2‡, HR (95% CI)	Model 3§, HR (95% CI)
Baseline	543			
None/none	54	0.51 (0.38 to 0.69)	0.56 (0.42 to 0.76)	0.63 (0.46 to 0.86)
None/SPF < 15, SPF < 15/none	145	0.85 (0.69 to 1.05)	0.88 (0.71 to 1.08)	0.92 (0.75 to 1.14)
SPF < 15/SPF < 15 (consistently SPF < 15)	231	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
SPF ≥ 15 on at least one occasion	113	0.70 (0.56 to 0.88)	0.68 (0.54 to 0.86)	0.69 (0.55 to 0.88)
Time dependent¶	543			
None/none	63	0.58 (0.42 to 0.75)	0.62 (0.47 to 0.82)	0.69 (0.51 to 0.93)
None/SPF < 15, SPF < 15/none	125	0.73 (0.59 to 0.91)	0.76 (0.61 to 0.94)	0.79 (0.63 to 0.99)
SPF < 15/SPF < 15 (consistently SPF < 15)	232	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
SPF ≥ 15 on at least one occasion	123	0.68 (0.54 to 0.85)	0.66 (0.53 to 0.82)	0.67 (0.53 to 0.83)

**HR: 0.67**  
95% CI, 0.53 to 0.83

- Use of SPF >15 sunscreen by all women age 40-75 years could lead to an 18% drop in melanoma incidence in approximately 10 years

# Quid des solarium?



- Ban all sunbed services
- Ban hire and sale of sunbeds for domestic use



Australia,  
Brasil

OR



- Prohibit unsupervised access
- Set an age-limit on sunbed use
- Restrict use of sunbeds by 'high risk' individuals



Austria, Belgium, France,  
Germany, Iceland, Ireland, Italy,  
Israel, Norway, Portugal, Spain,  
Canada, USA (some States)



- Require surveillance and licensing of tanning establishments
- Set tanning lamp limits and exposure times
- Require eye protection
- Train operators
- Impose taxes



- Require informing sunbed users on health risks
- Require display of warning signs
- Ban marketing and promotion of sunbeds

# Prévention secondaire

Dépistage

Campagnes de prévention

# Qui doit dépister?

Le patient ou son entourage?

Le médecin: généraliste? Dermatologue?

# Auto examen par le patient

- Réduit le risque de mélanome avancé de 42% et de mortalité par mélanome de 67%

Berwick et al, JNCI 1999

- associé à une réduction du Breslow (OR:2.0 pour des mélanomes  $\leq 1$  mm au diagnostic)

Swetter et al, Cancer 2012

- l'autoexamen quand? Comment?
- Peut on améliorer son efficacité (rôle du partenaire, de video etc..)

Pollitt et al, CEBP 2009;;

Di Georgi et al, Dermatology 2012

① C'est le plus efficace , car le patient ou ses proches sont ceux qui voient le plus souvent leur peau (depistage rapide des mélanomes a plus forte croissance....), c'est peu coûteux

① MAIS

Ca demande une formation aux signes d'alerte , et une majorité de la population ne le fera jamais

# Rôle du médecin dans le dépistage

① La bonne sensibilité du médecin est contrebalancée par le faible nombre d'occasion de détecter une lésion (retard), par le faible taux de déshabillage du patient

- Le médecin détecte des mélanomes plus fins que le patient ou son partenaire (de 0.5 à 1MM)
- Généraliste? Faisabilité?
- Dermatologue? Faisabilité?
- Quel impact sur la mortalité?

Epstein et al, JAMA 1999

Kantor et al, Arch Dermatol 2009

Kovalyshyn et al, Arch Dermatol 2011

# Behavioral Determinants of Successful Early Melanoma Detection

Swetter et al, Cancer 2012

Role of Self and Physician Skin Examination

- Full body exam by physician associated with thin ( $\leq 1$  mm) melanoma (OR: 2.51 [1.62-3.87] and OR: 4.09 [1.88-8.89] for men aged  $> 60$ )

## Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas

Aitken et al, Int J Cancer 2010

Joanne F. Aitken<sup>1,2</sup>, Mark Elwood<sup>3</sup>, Peter D. Baade<sup>1,4</sup>, Philippa Youl<sup>1</sup> and Dallas English<sup>5,6</sup>

- Whole body skin exam in the 3 years prior to diagnosis associated with a **14%** reduction in incidence of all melanomas  $\geq 0.75$ mm in thickness and **40%** of melanoma thickness  $> 3$  mm

# Rôle du patient/généraliste/dermatologue/de la machine?

① Très complexe.

① Quelques exemples:

- La démographie médicale influe sur l'accès au médecin
- Le prix de la consultation influe sur la probabilité de faire déhabiller un patient
- La télémedecine suppose que celui qui demande un avis sur une image est capable de repérer celle qui est la plus suspecte. Si c'était le cas il n'aurait pas besoin de la télémedecine. Si ce n'est pas le cas, il peut fort bien ne jamais demander un avis sur la bonne lésion.
- etc

- Dermatologue *meilleur dans le diagnostic précoce du mélanome que le généraliste* mais **généraliste éduicable** (Girardi IJC 2005)
- Grange et al (2012) la réforme du parcours de soin n'a pas modifié le Breslow (adressage des patients par le généraliste) (INCa, département dépistage/ HAS, service évaluation économique et santé publique / Juillet 2012)
- La démographie prévisible des dermatologues libéraux rend nécessaire l'intervention du MG
- **Outils de formation** (e-learning etc)
- Place grandissante de la télémedecine
- Place dans l'avenir de la « machine » à reconnaître les mélanomes?



# Outils de formation pour le généraliste

- L'INCa a mis en place dans le courant de l'année 2010 un module de formation multimédia de détection précoce des cancers de la peau à destination des professionnels de santé (<http://www.e-cancer.fr/formations-demographie/outils-de-formation/>).
- L'envoi aux médecins généralistes à intervalle régulier de fiches de recommandations synthétiques pourraît, en les sensibilisant, concourir à une meilleure connaissance des facteurs de risque du mélanome cutané et de son diagnostic précoce.

# Qui doit être dépisté?

La population générale?

Les patients à risque?

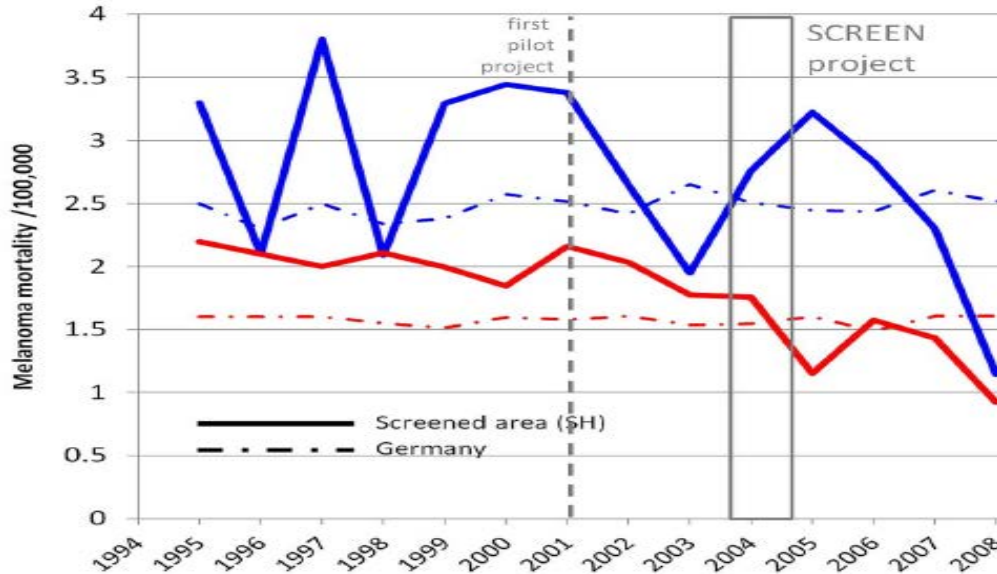
# Population-based screening efforts

① En théorie, c'est bien d'aller chercher le mélanome partout, puisque beaucoup de mélanomes ne surviennent pas dans une population que nous pourrions identifier comme à risque.

① A cette échelle, les coûts sont monstrueux et à ce jour aucune étude en population n'a montré une efficacité

	Queensland, Australia	Lawrence Livermore Nat Laboratory	Schleswig-Holstein	Germany
<b>Time period</b>	2000	1984-1996	2003-2004	2008-
<b>Setting</b>	Community-based (44 communities)	Workplace	Northern State of 2.8 million	82 million
<b>Examiner</b>	GPs, skin cancer clinics	PCP/dermatologist	PCP/dermatologist	PCP/dermatologist
<b>No of screenees</b>	560,000	9,000	360,000	28 million
<b>Results</b>	Trial not completed  Less advanced melanomas by the screened interventions	0 deaths  Reduction in melanoma $\geq 0.75$ mm	45% reduction in melanoma mortality  Return to prescreen mortality after	No reduction in mortality to date within Germany (2008-2013; 5 years)

## Trends in cutaneous melanoma in the screened area (Schleswig-Holstein) as of December 2014



Mortality  
back to pre-  
screening  
period

Possible causes:

- Differences in coding of death data
- Lead-time bias, length time bias, overdiagnosis

2008

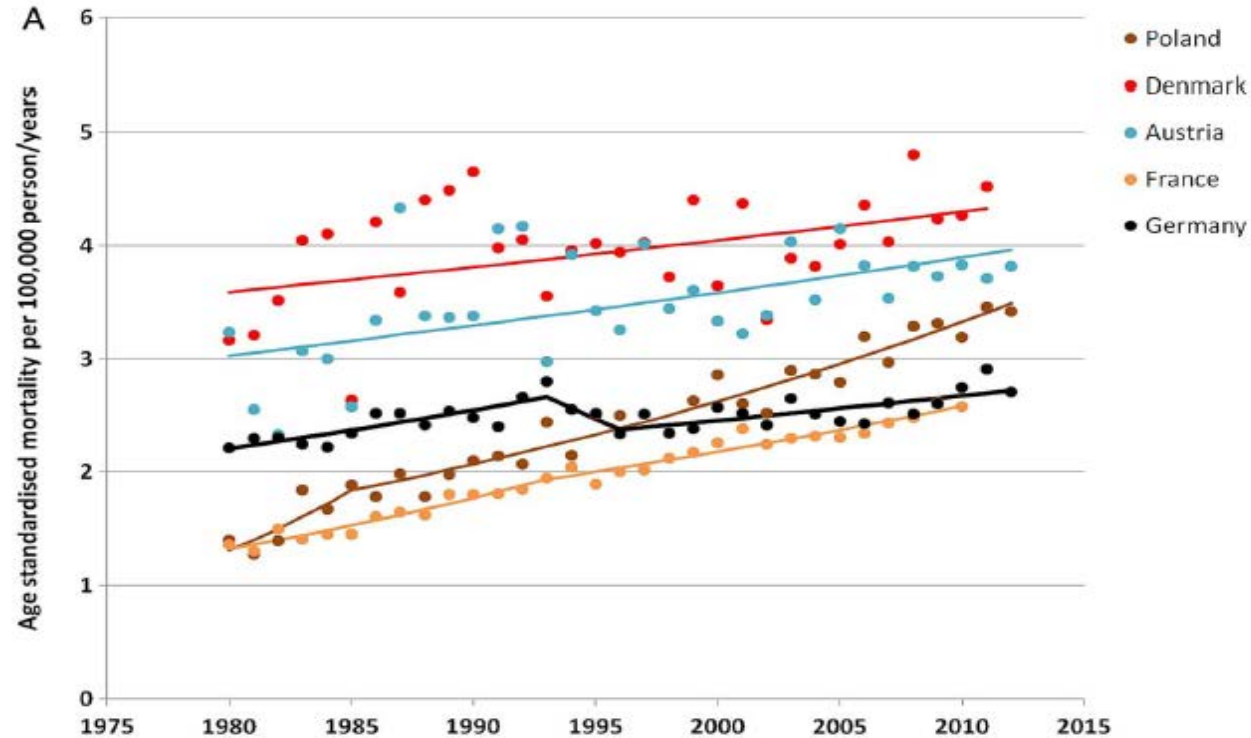
47% decline  
(men)      49% decline  
(women)

Boniol et al, BMJ open 2015

Stang and Jockel, Cancer 2015

## Trends in cutaneous melanoma in the screened area (Schleswig-Holstein) as of December 2014

❗ Echec de la campagne allemande de dépistage gratuit en population générale, qui est la seule jamais réalisée



- 2008: Extension of the screening program to the entire Germany
- 2008-2010: 30.8% of the population above 35 years of age has been examined
- **5-year data: increase in mortality (2.5% men, 0.02% women)**

# Le dépistage des patients à risque, utilisation du SAMSCORE par les généralistes,

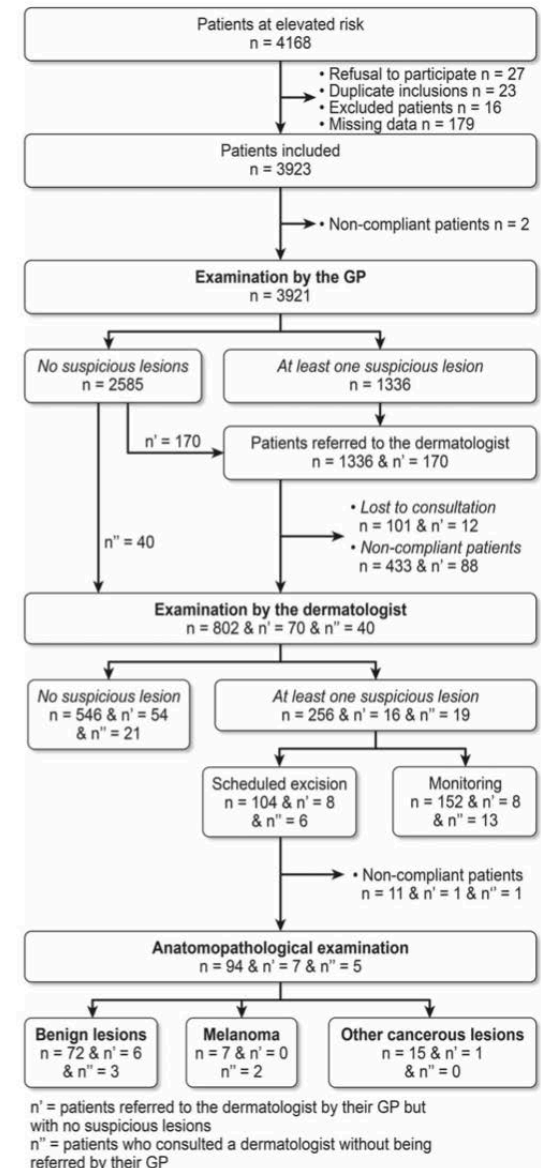
Très bonne initiative, mais sera toujours limitée par le fait que beaucoup de mélanomes, parmi les plus agressifs, surviennent chez des sujets qui ne sont pas identifiés à risque sur la base des critères dont nous disposons

- Le SAMSCORE pourrait permettre au généraliste d'identifier les patients à risque
- Etude pilote dans la région Ouest prometteuse
- Confirmer les résultats et les étendre les résultats à l'ensemble du territoire

- What type of skin do you have?
  - Skin-type I: very fair skin, blond or red hair, light eyes (blue or green), never tan and always sunburn after sun exposure
  - Skin-type II: fair skin, blond or light brown hair, light eyes (blue or green), usually sunburn
  - Skin-type III: dark skin, brown hair, light to medium eye color
  - Skin-type IV: olive skin, dark brown hair, brown eyes
  - Skin-type V: brown skin, black hair, black eyes
  - Skin-type VI: black skin, black hair, black eyes
- Do you have freckles?
  - Yes
  - No
- How many moles do you approximately have on both arms?
  - More than 20
  - Fewer than 20
- Have you had one or more episodes of severe blistering sunburn during childhood or teenage years?
  - Yes
  - No
- Did you live more than 1 year in a country where sunshine is high (Africa, French West Indies, South of United States, Australia...)?
  - Yes
  - No
- Have you been diagnosed with melanoma in the past (it is a skin cancer, arising in melanocytes, skin cells that make skin pigment)?
  - Yes
  - No
- Has any of your first-degree relatives (parents, children, brother or sister) ever had melanoma?
  - Yes
  - No
  - Don't know

According to the SAMScore, a patient is considered at elevated risk for melanoma if at least 1 of these 3 criteria is verified:

- Presence of at least 3 risk factors among the 7 following risk factors: phototype I or II, freckling tendency, number of melanocytic nevi >20 on both arms, severe sunburn during childhood or teenage years, life in a country at low latitude, a history of previous melanoma, a history of melanoma in a first-degree relative
- A patient younger than 60 years of age and having more than 20 melanocytic nevi on both arms
- A patient aged 60 years old or older and having a freckling tendency



Rat *European Journal of General Practice*, 2015; 21: 124–130

Quereux *Eur J Cancer Prev.* 2012

Nov;21(6):588-95

# Problème des mélanomes à croissance rapide, difficile à dépister y compris par le dermatologue

① Plus agressifs, laissant peu de temps pour un dépistage précoce, rarement sur un terrain identifié comme à risque, ils sont sûrement en cause dans les échecs du dépistage précoce

① Seul une information spécifique dans la population générale, ou un traitement médical adjuvant pourrait peut être les impacter.

- Plutôt de type nodulaire (symétrique, surélevé, achromique et à bord régulier)
- découverts à un stade tardif (indice de Breslow > 3 mm), ayant un index mitotique élevé, ou présentant des ulcérations ;
- préférentiellement observés chez les hommes, les personnes âgées (> 65 ans), les patients ayant un petit nombre de nævus, les patients ayant peu d'éphélides ;
- associés à un taux de survie à 5 ans plus bas.

Grob et al

INCa, département dépistage/ HAS, service évaluation économique et santé publique / Juillet 2012

## Parcours de soin des patients à risque de mélanome (HAS 2010)

① Certainement vertueux, mais avec toutes les limites discutées plus tôt

Difficulté d'imaginer un parcours pour repérer un évènement stochastique imprévisible . Les maître mots sont sans doute information du public, réactivité et souplesse.

- le médecin traitant (ou le médecin du travail) identifie les patients à risque de mélanome cutané et les incite à consulter en cas d'apparition d'une lésion suspecte ou de changement d'une lésion préexistante
- si, au cours de sa consultation, il identifie une lésion suspecte, il adresse le patient au dermatologue dont le rôle est de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de mélanome cutané
- si le diagnostic est confirmé le dermatologue prend alors en charge le traitement et le suivi du patient



# Surveillance dermoscopique des patients à haut risque (HAS 2010)

- ① La dermoscopie améliore certainement la sensibilité et spécificité du diagnostic
- ① Attention cependant, la plupart des mélanomes agressifs ne sont pas dans les groupes ainsi définis

- patient ayant des lésions mélanocytaires atypiques (nævus atypiques) sans signe clinique et dermoscopique de malignité
- patient ayant un antécédent personnel et/ou familial de mélanome
- patient ayant un nombre de lésions mélanocytaires (nævus communs) supérieur à 40 ;
- patient ayant une mutation identifiée en tant que prédisposition génétique au mélanome cutané.