HAL
open science

Indice de masse corporelle et risque de récidive chez les patients atteints d'un mélanome de stade III après curage ganglionnaire

Camille Barthel

▶ **To cite this version:**

Camille Barthel. Indice de masse corporelle et risque de récidive chez les patients atteints d'un mélanome de stade III après curage ganglionnaire. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03788250

HAL Id: dumas-03788250

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03788250v1

Submitted on 26 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Nantes Université

→ Bibliothèques universitaires

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

Service Commun de la Documentation
Chemin la censive du Tertre - BP 32211
44322 Nantes cedex 3

www.bu.univ-nantes.fr

UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2022 N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE

par

Camille BARTHEL

Née le 02/02/1992 à TOURS

_____

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2022

_____

INDICE DE MASSE CORPORELLE ET RISQUE DE RECIDIVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN MELANOME DE STADE III APRES CURAGE GANGLIONNAIRE

_____

Présidente et Directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY :

Directrice de thèse et Présidente du jury : Mme le Professeur Brigitte DRENO

MEMBRES DU JURY :

Mme le Professeur Brigitte DRENO

Mme le Dr Cécile FRENARD

Mr Le Professeur Laurent MISERY

Mme le Dr Hélène SENELLART

LISTE DES ABREVIATIONS :

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BAP1	Breast cancer Associated Protein 1
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CDK4	Cyclin Dependent Kinase 4
CKDN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CPK	Creatinine Phosphokinase
CRP	C Réactive Protein
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocytes Associated protein 4
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazar Ratio
IC	Intervalle de Confiance
IGF1	Insuline-like Growth Factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDH	Lactate Déshydrogénase
LMM	Lentigo Malignant Melanoma
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MC1R	Melanocortin 1 Receptor
MITF	Microphtalmia associated Transcription Factor
MEK	Mitogen-Activated Extracellular signal regulated Kinase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Objective Response Rate
pCR	pathologic Complete Response
PD-1	Programmed cell Death protein 1
SSM	Superficial Spreading Melanoma
TEP	Tomographie par Emission de Positon
TNFalpha	Tumor Necrosis Factor alpha

SOMMAIRE

COMPOSITION DU JURY : 2

LISTE DES ABREVIATIONS : 3

SOMMAIRE 4

REMERCIEMENTS 5

INTRODUCTION 9

1) LE MÉLANOME 9

1.1 Définition et épidémiologie 9

1.2 Facteurs de risque 10

1.3 Différents types de mélanome 10

1.4 Diagnostic initial 13

1.5 Stades de progression de la maladie et facteurs pronostics 14

1.6 Bilan d'extension et suivi 18

1.7 Traitements actuels 20

1.7.1 Mélanome de stade I et II 20

1.7.2 Mélanome de stade III 22

1.7.2a L'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire 24

1.7.2b Thérapies ciblées 29

2) L'OBÉSITÉ ET LE SURPOIDS 32

2.1 *Définition* 32

2.2 *Epidémiologie* 34

2.3 *Physiopathologie de l'obésité* 36

2.4 *Enjeu majeur de santé publique* 37

2.5 *Complications de l'obésité* 38

2.6 *Facteur de risque avéré de nombreux cancers* 39

2.7 *Principaux mécanismes expliquant l'association entre obésité et cancer* 40

RATIONNEL ET OBJECTIF DE CETTE ETUDE 43

ARTICLE 44

CONCLUSION 69

BIBLIGRAPHIE 71

REMERCIEMENTS

A la Présidente et Directrice de thèse

Madame le Professeur Brigitte Dreno,

Je vous remercie d'avoir encadré cette thèse, d'avoir eu l'idée de ce sujet, ainsi que de votre aide et de votre implication sur ce projet qui m'ont été d'un grand secours. Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu m'apporter tout au long de mon internat.

Aux membres du jury

Madame le Docteur Cécile FRENARD,

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et de te rendre disponible pour être présente ce jour. Je suis ravi que tu puisses être là pour clôturer cet internat. Merci d'avoir été une chef de clinique puis une PH si disponible et agréable. A très bientôt sur la Rochelle j'espère.

Mr le Professeur Laurent MISERY,

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse, et encore un grand merci pour ce semestre breton passé dans votre service. J'y ai appris beaucoup et cela m'a permis de me familiariser avec le monde des consultations tout en découvrant votre belle Bretagne.

Mme le Docteur Hélène SENELLART,

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je suis ravie que vous puissiez être présente ce jour et je tiens à vous remercier encore pour toutes les connaissances que m'a apportées ce stage en oncologie dans votre service et également pour la bienveillance et la bonne humeur dans laquelle nous pouvions y travailler.

Aux collaborateurs de ce travail

Mr le Docteur Jean Michel NGUYEN,

Merci pour votre aide si précieuse pour la réalisation des statistiques et le temps que vous avez consacré à ce travail.

Mr le Docteur Amir KHAMMARI,

Merci pour vos retours et corrections lors de l'écriture de ce travail.

Mme Emilie VAREY

Merci pour ta disponibilité et ta réactivité durant la réalisation de ce travail.

Au service de Dermatologie du CHU de Nantes

Au Professeur Gaëlle QUEREUX,

Je vous remercie pour tous ces enseignements en oncologie ou encore en pathologie bulleuse et vulvaire que vous m'avez transmis, et également pour votre soutien durant mon début d'internat difficile.

A Claire,

Merci pour tout ce que j'ai appris à tes cotés que ce soit en dermatologie ou en allergologie, merci pour ta gentillesse, ta patience et surtout pour tout le temps d'accompagnement que tu as fourni pour encadrer mon mémoire.

A Sébastien et Hélène, merci à tous les deux de m'avoir tant appris et d'avoir été toujours si bienveillants et disponibles.

A Marie, merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton encadrement si précieux en début d'internat.

Aux infirmières et aides-soignantes du service, je vous remercie de m'avoir chaleureusement accueillie et de votre soutien durant ces longues journées en hospitalisation.

Aux ARC : Lucille, Caroline, Vanessa, Emilie et Julie, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité, votre présence aiguillait nos journées d' HDJ.

A mes collègues,

A Marie, Romain, Clément, Clémence, Perrine, Cécile, Anouk, Camille, Sarah, Solène, Barbara, merci pour tous ces bons moments partagés au sein du service mais également en dehors. Ca y est, comme vous je prends enfin mon envol, à très vite au cours des différents congrès.

A Eve, ma binôme de dermatologie, qui a su m'accueillir et me faire sentir chez moi à Nantes dès les premiers jours. Merci pour ton soutien dans mes moments difficiles, j'ai beaucoup de chance d'avoir une amie rayonnante et forte comme toi. Encore bravo pour tout ce que tu as accompli malgré les embuches.

A Fanny, la 2eme totally spies, même si nous n'avons pas partagé beaucoup de semestre en tant qu'interne je suis vraiment ravie d'être ta voisine de bureau à la Roche sur Yon. A tous nos moments vendéens à venir et aussi à toutes les soirées moins studieuses !

A mes amis

A ma Dream Team du 1er semestre d'internat, à Lolo, à Emeu, à Clairette, à Clem, à Pauline. Mes premières belles découvertes nantaises et qui dureront à jamais, merci d'avoir été là, pour le soutien, les fous rires, les voyages. On ne pouvait rêver meilleure ambiance pour un début d'internat.

Aux belles rencontres nantaises : aux détours d' (une) bière, d'une soirée appendicite à saint Nazaire, d'un brunch ou encore de vacances au ski (sans ski) : A Lulu, Louise, Lucie, Laura, Adèle, Laure, Anne so, Manon, Aurélien, Jb, Marie, Driss, Ouss, Gael, merci pour ces moments magiques de joies et de rire, et à tous ceux à venir.

A mes 2 colocs d'amour, à Beber (stepbrother), à Charlou, parce que même si le partage des tâches ménagères n'a pas toujours été équivalent, j'ai adoré ces mois (voire années pour Charlou) avec vous. Merci d'avoir toujours été là, pour me réconforter, me changer les idées, me faire avancer, rigoler, ou parfois m'enfermer lol ! Je vous M

A mon Guigui, mon ancien voisin parti maintenant si loin. Je me rappellerai à jamais nos vacances du kiff à Kemer, nos debriefs du dimanche soir, nos soirées chez Luc, les weekends à Compiègne ou Merlimont. Tu me manques, rejoins nous vite à Nantes ! <3

A mon Alex, l'homme caméléon qui peut tant adorer les festochs mais également les soirées téloch avec paprika sur les genoux ;). Merci de m'avoir fait découvrir cette ambiance de folie à Dour, ou encore à l'Imaginarium, à quand le remake des vacances sans wifi et avec fool papillons ? Je suis ravie que tu aies trouvé l'amour à Nantes et de te savoir près de moi. Des bisous.

A ma loulou d'amour, ma coéquipière de choc de PCMP, ma mangeuse de croissants aux amandes, you are not just « SOMEBODY THAT I USED TO KNOW ». Je suis tellement contente d'avoir croisé ta route avec toute ta douceur et ta bonne humeur. Merci pour tous ces fous rires et ces souvenirs. A très vite dans ta maison du bonheur dans le Lot. <3

A mon Bibou d'amour, une des plus belles rencontres de ma vie sans qui ces 10 ans n'auraient pas eu la même saveur. Et dire que tout a commencé à cause d'une paire de bottines moches. Merci d'avoir été là pour les bons (il y a en a tellement que je ne pourrais tous les énumérer) et les moins bons moments. Merci pour tous ces fous rires et tous ces souvenirs de voyages (Cuba, Minorque, Ibiza, Tulum …). Forever yours. Love you <3

A ma Camillou d'amour, ma partenaire de PCMP, ma co FFI au CHD de Creil, ma meilleure organisatrice de voyage (Rome, Thaïlande, Bali, Perou, Bolivie, Porto…) Merci pour toutes ces années ou j'ai eu la chance de t'avoir à mes côtés, toutes ces révisions, les fesses sur le canapé et le plaid sur les genoux, chez toi, chez moi, à Abbeville city… Tous ces changements hypothétiques de voies (on finira par l'ouvrir cette fromagerie/fleuriste ?). J'ai une chance folle de d'avoir dans ma vie. A toutes nos futures années ensembles. Je t'aime.

A ma Famille

A mes grands-parents (mami lulu, papi bernard, papi François) partis trop tôt pour me voir prêter serment ce jour, je sais que depuis là-haut vous êtes fières de moi.

A ma mami claire, mami coupeuse de pommes, un vrai modèle de gentillesse, de bienveillance et de persévérance.

A mes 2 grands frères, Pierre Nico et François et leurs adorables épouses, merci de m'avoir donné un bel exemple de réussite familial et professionnelle.

A mon papa et ma maman, merci, merci vraiment pour tout. Je ne saurai le dire suffisamment de fois, vous avez toujours facilité ma scolarité, mon confort et valorisé ma réussite tout au long de ces longues études. Vous avez toujours su être présents dans les bons moments et les coups durs. Je sais que vous êtes fières de moi. J'ai de la chance de vous avoir comme parents. Je vous aime.

INTRODUCTION

1) LE MÉLANOME

1.1 Définition et épidémiologie

Le mélanome est un cancer de la peau dérivant des cellules mélanocytaires, encore appelées mélanocytes. Il peut apparaitre de novo c'est-à-dire sur une peau initialement saine dans 70 à 80% des cas ou provenir de la transformation maligne d'un naevus (grain de beauté) pré existant. Le mélanome représente 10 % des cancers de la peau.

Le nombre de nouveaux cas de cancers de la peau a plus que triplé entre 1980 et 2018.

En France métropolitaine en 2018, on estime que 15 500 nouveaux cas (7 900 hommes et 7 600 femmes) de mélanomes cutanés sont survenus. Entre 2010 et 2018, l'incidence chez les hommes a augmenté de 3,4%/an et de 2,4%/an chez les femmes[1]. En Europe, l'incidence du mélanome de la peau est hétérogène selon les pays et diminue selon un gradient Nord-sud. Ce gradient est principalement lié aux différences de phototypes cutanés et de prédisposition génétique entre les populations européennes.

C'est l'un des cancers dont l'incidence mais également la mortalité a significativement augmenté depuis 40 ans[2]. Ainsi en France en 2018, ce cancer était responsable de près de 2000 décès (1 140 hommes et 840 femmes) et représentait environ 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. En 2017, la prévalence du mélanome était estimée à 183 571 personnes.

L'âge médian au diagnostic était de 60 ans chez les femmes et de 68 ans chez les hommes.

A noter que le mélanome reste rare chez l'enfant avec environ 50 cas/an.

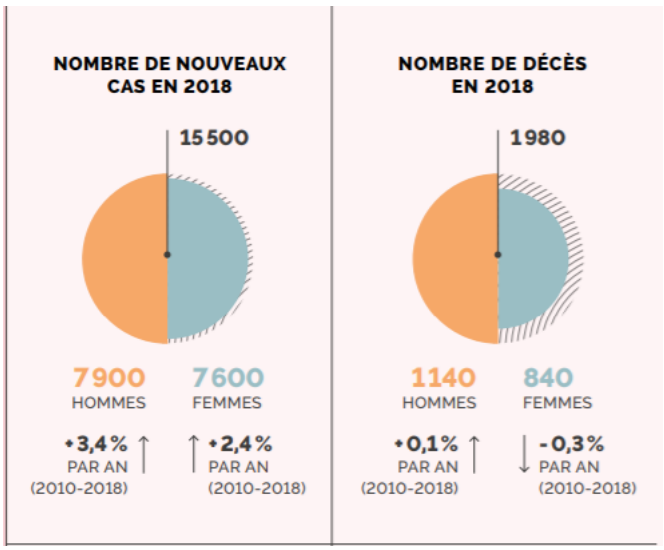


Figure 1 : Nombre de cas et de décès par mélanome en 2018 [1]

1.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risques connus et validés de survenue de mélanome sont à la fois liés aux comportements socio-professionnels (exposition aux UV artificiels ou non, dans le cadre des loisirs ou de sa profession, et antécédents de coups de soleil sévères dans l'enfance) et génétiquement prédéterminés. En effet, les patients avec un phototype I (peau extrêmement blanche, cheveux blonds ou roux, yeux bleus/verts), plus de 2 naevus atypiques, ou plus de 50 naevus sur le corps, ou présentant un naevus congénital géant avec une taille projetée à l'âge adulte supérieur à 20cm, sont à risque de développer un mélanome.

L'immunodépression, ou baisse de l'immunité naturelle, qu'elle soit médicamenteuse ou primitive est également un facteur de risque.

Par ailleurs, un antécédent personnel ou familial de mélanome expose à un sur risque de mélanome. On estime qu'environ 10 % de ces tumeurs correspondraient à des formes familiales. Différents gènes sont actuellement reconnus comme impliqués dans la survenue d'un mélanome. Les mutations dans les gènes CDKN2A, CDK4 et BAP1 sont associés à un risque élevé et MC1R et MITF sont eux des gènes de susceptibilité intermédiaire. Les situations pour lesquelles une consultation d'oncogénétique est recommandée sont les suivantes :

- la présence d'au moins deux mélanomes invasifs avant 75 ans chez des apparentés du premier ou de second degré ou chez un même malade,
- la présence, chez un même individu ou dans ses apparentés d'un mélanome cutané invasif et d'un mélanome oculaire, d'un cancer du pancréas, d'un cancer du rein, d'un mésothéliome ou d'une tumeur du système nerveux central.[3]

D'autres facteurs de risque sont actuellement débattus dans la littérature comme l'hyperglycémie ou l'hypertension artérielle, associés chez la femme à un sur risque de survenue et de décès par mélanome[4,5].

Les données des études épidémiologiques s'intéressant au lien entre le surpoids et le risque de mélanomes sont actuellement contradictoires.

1.3 Différents types de mélanome

Plusieurs aspects de mélanome existent avec des pronostics différents.

1.3.1 Le mélanome superficiel extensif ou SSM (pour Superficial Spreading Melanoma)

C'est la forme la plus commune de mélanome dans les populations caucasiennes et correspond à plus de 70 à 80% des cas détectés. Il se présente sous la forme d'une tache pigmentée s'élargissant progressivement, à contours irréguliers, asymétrique d'une taille dépassant les 5 mm le plus souvent, avec des différences de couleur (noir, brun, bleuté, rosé…). Son développement est souvent lié à des épisodes répétés d'exposition aux UV naturels ou artificiels et survient vers l'âge de 50 ans. Il se localise préférentiellement au niveau du tronc chez les hommes et des membres inférieurs chez les femmes. Son évolution est progressive, initialement son extension est superficielle, puis en l'absence de traitement, survient une croissance verticale. Son pronostic est bien meilleur que le mélanome nodulaire.

Figure 2 : Mélanome SSM.

1.3.2 Le mélanome nodulaire

Il s'agit d'une forme de mélanome plus agressive car sa croissance notamment en profondeur est plus rapide. Il se présente sous la forme d'un nodule le plus souvent pigmenté, qui va évoluer rapidement et parfois s'ulcérer. Il représente 10 à 20 % des mélanomes des populations caucasiennes et l'âge de survenue est de 70 ans en moyenne.

Figure 3 : Mélanome nodulaire.

1.3.3 Le mélanome de Dubreuilh ou LMM (pour Lentigo Malignant Melanoma)

C'est une forme de mélanome qui touche essentiellement les personnes âgées, avec une moyenne d'âge de survenue de 80 ans. Son aspect clinique est celui d'une tache pigmentée qui s'étend progressivement sur plusieurs années et qui survient sur les zones très régulièrement exposées au soleil telles que le visage, le cou ou les mains. Il représente 5% des mélanomes et est une des formes les moins agressives.

Figure 4 : Mélanome de Dubreuilh

1.3.4 Le mélanome acral-lentigineux

Il se développe de façon majoritaire au niveau des paumes des mains et des plantes de pieds, ou sous les ongles. Cette forme de mélanome n'est pas liée à l'exposition solaire. Il est rare chez les caucasiens (5% des cas) mais il s'agit de la forme de mélanome la plus courante pour les populations asiatiques et africaines avec 35 à 65% des cas.

Figure 5 : Mélanome acral-lentigineux

1.3.5 Le mélanome des muqueuses

Il représente moins de 5 % des cas et peut se développer au niveau de toutes les muqueuses telles que la cavité buccale, le vagin, la vulve, le nasopharynx, l'œsophage, les sinus ou encore l'anus. Son diagnostic est souvent réalisé tardivement lors de la découverte de lésions métastatiques ganglionnaires ou à distance.

1.3.6 Le mélanome choroïdien

Il s'agit d'un type de mélanome rare. Il touche la choroïde correspondant à une fine couche entre la sclère et la rétine de l'œil. Son pronostic est plus sombre lié à un diagnostic souvent tardif devant cette localisation inhabituelle et non visible initialement.

1.4 Diagnostic initial

Afin de diagnostiquer un mélanome le dermatologue peut s'aider du dermatoscope, correspondant à une loupe polarisée, qui affine la vision de la lésion et en précise certaines caractéristiques. Lors de toute suspicion de mélanome il est indispensable lorsque cela est possible de retirer la lésion en entier et de l'envoyer en analyse anatomo-pathologique. Cette analyse permettra de confirmer le diagnostic, de typer le mélanome (mélanome nodulaire, SSM …) et surtout d'en déterminer les facteurs de risques histologiques tels que l'indice de Breslow, le niveau d'infiltration de Clark, la présence d'une ulcération ou encore le taux de mitoses.

Plus le diagnostic du mélanome est fait de manière précoce meilleur est le pronostic.[6] Un diagnostic tardif réduit en revanche les chances de guérison car ce cancer est à fort potentiel métastatique. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 90% lorsque la taille de la tumeur a un indice de Breslow <1mm. L'indice de Breslow correspond à l'épaisseur du mélanome dans le derme.

Ainsi des campagnes sont organisées afin de sensibiliser les médecins généralistes au dépistage et à l'identification des sujets à risque. Si le patient présente un des facteurs de risque cités plus haut, il est considéré à risque de cancers de la peau et doit donc faire l'objet d'un suivi spécifique. De plus, le patient doit être incité à se protéger du soleil par l'emploi d'écran solaire indice 50+ lors des expositions solaires, avec une application uniforme toutes

les 2H. Il doit éviter les expositions UV artificiels (UV en cabine), ou naturels entre 11H et 16H.

Il est conseillé de réaliser un auto dépistage tous les 3 mois et en cas de modification d'un naevus préexistant ou d'apparition d'une lésion suspecte, le patient doit être encouragé à consulter au plus vite. L'auto dépistage est réalisé notamment grâce à la règle « ABCDE » et au principe du « vilain petit canard », qui permettent de repérer les lésions suspectes de mélanome.[6]

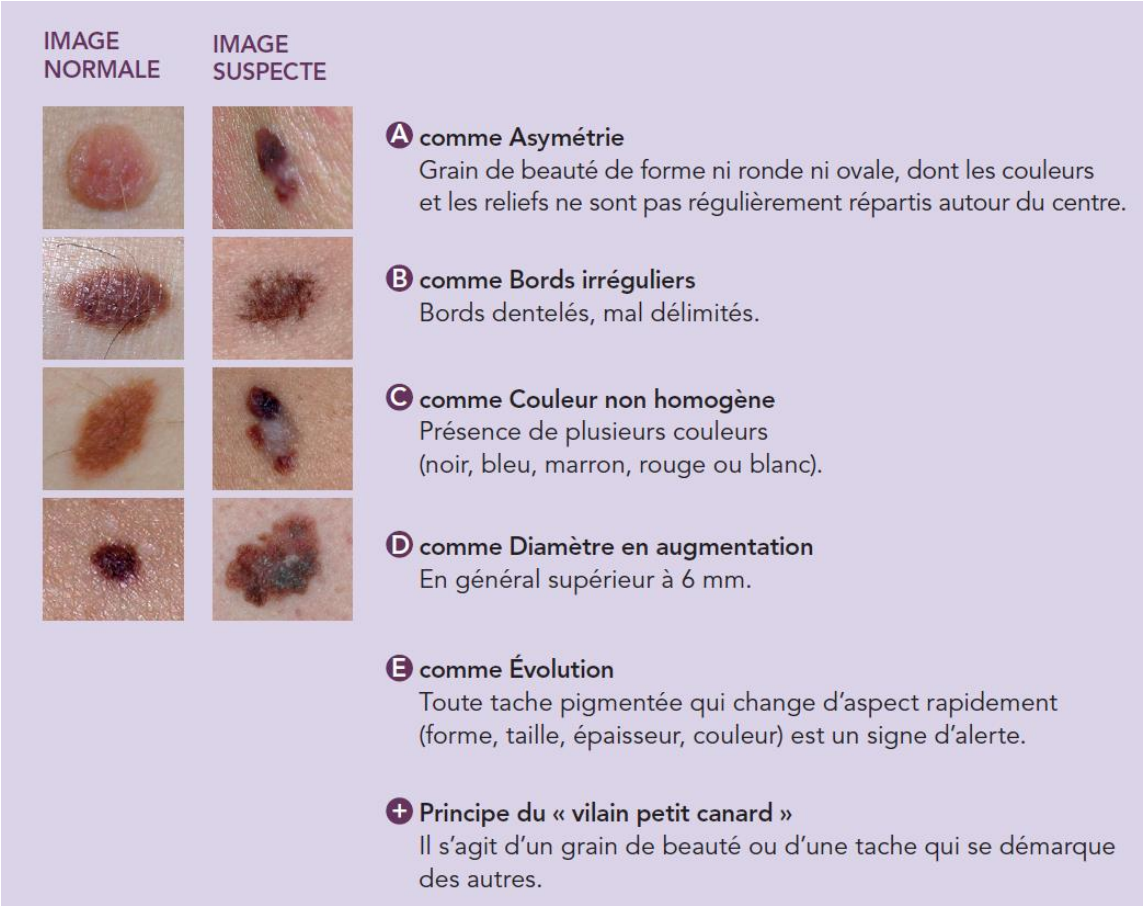


Figure 6 : Règle de dépistage « ABCDE »

1.5 <u>Stades de progression de la maladie et facteurs pronostics</u>

Comme dans tous les cancers il existe une classification TNM (Tumeur Node Metastasis) ainsi qu'une stadification du mélanome, celle-ci étant utile pour définir les critères pronostiques de la maladie et de déterminer la prise en charge thérapeutique. Les stades I et II correspondent au stade localisé, le stade III correspond au stade localement avancé et le stade IV au stade métastatique. En effet, le mélanome est un cancer dont les cellules cancéreuses

peuvent se détacher de la tumeur initiale et emprunter les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins pour aller envahir d'autres parties du corps:

- les ganglions lymphatiques proches de la tumeur

- les canaux lymphatiques situés entre la tumeur primitive et les premiers ganglions proches. Les cellules forment alors des tumeurs, cutanées ou sous-cutanées, sous la forme de nodules dont la taille varie de celle d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres. On les appelle métastases en transit;

- ou encore d'autres organes tels que les poumons, le foie, d'autres zones de la peau, les os ou le cerveau. Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases à distance.

La 8ème Edition de la classification TNM a été publiée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) au Etats Unis le 1er janvier 2018.[7] Elle est basée sur l'analyse d'une large banque de données internationale sur le mélanome et propose une nouvelle classification afin de mieux stratifier les patients en fonction de leur risque de récidive et de leur pronostic.[7] Cette classification s'appuie sur les facteurs de risque déjà connus de récidive locorégionale des stades localisés tels que l'indice de Breslow et la présence d'une ulcération. Cette nouvelle classification prend en compte également la présence de métastases en transit ou de micro métastases satellites ainsi que le facteur de risque de récidive principal des patients au stade localement avancé, qui est le nombre de ganglions envahis sur l'analyse histologique du curage ganglionnaire.

D'autre facteur pronostics ont été identifiés. Les mélanomes localisés au niveau des extrémités ont un meilleur pronostic que les mélanome de la tête, du cou et du tronc.[8] Il a également été mis en évidence une évolution plus défavorable avec un taux de mortalité plus élevé chez les patients âgé de plus de 70 ans atteint d'un melanome.[9] L'âge élevé était associé à un indice de Breslow plus épais, une ulcération du primitif plus fréquente et un taux de mitose plus important. Aussi, le sexe masculin a également été rapporté comme étant associé dans les stades I/II à une survie globale diminuée et à une augmentation du risque d'extension locorégionale et metastatique.[10]

Les facteurs de risque de récidive chez les patients de stade III bien établis dans la littérature, sont la présence d'une effraction capsulaire (soit l'envahissement du ganglion par le mélanome au-delà de sa membrane capsulaire), et la présence d'un envahissement par le mélanome d'un ganglion mesurant >3 cm. Par ailleurs, d'autre facteurs pronostics ont été

identifié au sein des patients de stade III, comme la sarcopénie associée à une survie sans récidive diminuée[11], ou le sexe féminin qui conférait un avantage en terme de survie globale à 5ans ainsi qu'une meilleure survie sans recidive.[12] La présence d'une mutation BRAF était également associée dans 2 études à un taux de récidive plus élevée et une survie sans récidive plus courte. [13,14]

Le pronostic des patients atteints d'un mélanome au stade III est hétérogène, selon la 8eme édition de l'AJCC, la survie spécifique du mélanome à 5 ans est de 93% pour les stades IIIA, de 83% pour les stades IIIB, de 69% pour les stades IIIC et de 32% pour les stades IIID.[8]

Pour les mélanomes de stade IV, métastatiques, le pronostic dépend du nombre de sites métastatiques, de la présence ou non de métastases cérébrales et du taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) et de C Réactive Protein (CRP) sanguin. Une atteinte métastatique cérébrale et un taux de LDH ou de CRP élevé sont associés à un pronostic plus sombre.

Tumeur primitive		
Classification T	Epaisseur Breslow en mm	Ulcération
Tx	Epaisseur ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome in situ	
T1	≤ 1mm <0,8 mm <0,8 mm 0,8 - 1 mm	T1 ulcération non spécifiée T1a sans ulcération T1b avec ulcération T1b avec ou sans ulcération
T2	>1,0 – 2,0 mm	T2 ulcération non spécifiée T2a sans ulcération T2b avec ulcération
T3	>2,0 – 4,0 mm	T3 ulcération non spécifiée T3a sans ulcération T3b avec ulcération
T4	>4,0mm	T4 ulcération non spécifiée T4a sans ulcération T4b avec ulcération

Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites
Nx	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	
N0	Pas de ganglion	non
N1	1 ganglion infraclinique	N1a non
	1 ganglion clinique Pas de ganglion métastatique régional	N1b non N1c oui
N2	2 à 3 ganglions infracliniques 2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2a non N2b non N2c oui
N3	≥ 4 ganglions infracliniques Ou ≥4 ganglions dont au moins un clinique ou conglomérat d'adénopathies Ou ≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3a non N3b non N2c oui

Métastases à distance		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	
M1A	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	M1A : non connu M1A (0) : normal M1A (1) : élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1A	M1B : non connu M1B(0) : normal M1B(1) : élevé
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans sites M1A ou M1B	M1C : non connu M1C(0) : normal M1C(1) : élevé
M1d	Métastases du SNC avec ou sans site M1A, M1B ou M1C	M1D : non connu M1D(0) : normal M1D(1) : élevé

stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T2b T3a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a/b– T2a	N1a – N2a	M0
IIIB	T1a/b– T2a T2b T3a	N1a N2b N1b/c	
IIIC	T0 T1a-T3a T3b-T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N≥1 N1a-N2c	
IIID	T4b	N3a-N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 7 : Classification AJCC 8eme Edition [8]

1.6 Bilan d'extension et suivi

Le suivi des patients atteints de mélanome dépend du stade de la maladie. 90% des premières métastases surviennent dans les 3 années qui suivent le diagnostic. Les buts du suivi clinique sont la détection d'une récidive du mélanome connu, la recherche d'un second mélanome ou d'un autre cancer cutané, l'éducation du patient à l'auto-surveillance et à la photo-protection et la gestion d'un traitement adjuvant le cas échéant.

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IA et IB, il est recommandé de réaliser un examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ainsi que des muqueuses, mais aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé. Pour le suivi, un examen clinique est recommandé tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement à vie.

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIA et IIB: l'examen clinique complet de tout le tégument et des aires ganglionnaires doit être réalisé ainsi qu'une échographie ganglionnaire de l'aire de drainage.

Dans l'hypothèse où la technique du ganglion sentinelle ou un traitement adjuvant est proposé au malade, un bilan d'imagerie initial est réalisé par TEP (Tomographie par Emission de Positon) scanner ou par un scanner thoracoabdominopelvien et cérébral (TAPC). Un traitement adjuvant est un traitement donné au patient en rémission complète dans le but de prévenir la récidive du mélanome.

Le suivi du malade repose sur un examen clinique associé à une échographie 2 à 4 fois par an pendant 3 ans, puis un examen clinique complet annuel à vie.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, une analyse complémentaire est effectuée à la recherche de la présence éventuelle d'une altération moléculaire c'est-à-dire une anomalie survenue au niveau d'un gène (par exemple la mutation BRAF V600 ou plus rarement la mutation C-KIT), au niveau des cellules du mélanome.

Mutation (*GENE* : type ou localisation dans le gène)	Type A extension superficielle ou nodulaire	Type Acral lentigineux	Type Lentigineux de Dubreuilh
BRAF : p.V600E	40 à 50%	15 à 20%	10%*
BRAF : p.V600K	5 à 15%	<5%	
BRAF : autres sur codon V600	<3%		
NRAS : p.Q61	15 à 25%	8 à 10%	
NRAS : autres	<5%		
KIT : exon 11, 13 ou 17	<3%	10 à 15%	

Figure 8 : Mutations génétiques en fonction du sous type histologique de mélanome.

Il apparait raisonnable de proposer la recherche de la mutation V600 de BRAF à partir des stades IIC et a fortiori III, ainsi que la réalisation d'un scanner TAPC ou d'un TEP scanner.

Pour ce qui est du suivi, à partir du stade IIC, l'examen clinique complet sera réalisé tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement à vie et

s'accompagnera de la réalisation d'échographie ganglionnaire de la zone de drainage 2 à 4 fois par an pendant 3ans.
A partir du stade IIIB la réalisation d'un examen d'imagerie corps entier (TEP ou scanner TAPC) tous les 6 mois pendant 3 ans est recommandée.

1.7 Traitements actuels

Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la survie des personnes atteintes de nombreux cancers, notamment dans le mélanome. La survie nette standardisée à 5 ans des patients atteints d'un mélanome est passée de 82% en 1990 à 91% en 2015. Ce taux de survie standardisée à 5ans est plus élevé pour les femmes (93%) que pour les hommes (88%).[1]

1.7.1 Mélanome de stade I et II

a) Chirurgie

La prise en charge initiale est l'exérèse chirurgicale du mélanome primitif. Une fois le diagnostic porté grâce à l'ablation du grain de beauté suspect, une nouvelle intervention chirurgicale est nécessaire, il s'agit de la reprise. Les marges d'exérèse de cette reprise reposent de l'indice de Breslow.
En cas de mélanome in situ, c'est à dire sans infiltration du derme les marges d'exérèse pour la reprise doivent être de 0.5cm.
Pour les mélanomes dont le Breslow est compris entre 0.1 et 1mm, la marge est de 1cm.
Pour les mélanomes dont le Breslow est compris entre 1,1 et 2mm la marge doit être entre 1 à 2cm.
Enfin pour les mélanomes dont le Breslow est >2 mm la marge doit être de 2cm.
Dans le mélanome de Dubreuilh, une marge de 1 cm est recommandée.
Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, c'est-à-dire chirurgie de Mohs ou équivalent ou chirurgie avec contrôle extemporané des berges ou chirurgie en deux temps.

b) Ganglion sentinelle

Après l'exérèse initiale d'un mélanome primitif cutané, la réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé.

En l'absence de traitement adjuvant envisagé (contre-indication ou refus du malade), la recherche du ganglion sentinelle reste une option compte tenu de sa valeur pronostique.

Avant de procéder à la technique du ganglion sentinelle, il est nécessaire d'éliminer par la clinique et l'imagerie la présence d'une métastase régionale ou à distance.

La procédure de recherche du ganglion sentinelle est recommandée pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié (stade T2-T3-T4 AJCC 8ème édition) et peut être proposée dans les mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération et les mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés (T1b AJCC 8ème édition).

Depuis la réactualisation des recommandations dans la prise en charge des stades III en 2016, en cas de ganglion sentinelle positif, il n'y a pas d'indication à faire un curage ganglionnaire immédiat systématique, il peut se discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cas par cas.[15]

La procédure consiste à retirer le ou les ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome. Cela permet de vérifier, par examen anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses (aussi appelées micrométastases). Afin de localiser le ou les ganglions sentinelles, un produit est injecté au voisinage de la tumeur, par un médecin nucléaire. Deux produits sont le plus souvent utilisés : un colorant appelé bleu patenté ou un produit radioactif. Le produit (colorant ou substance radioactive) est absorbé par les vaisseaux lymphatiques et circule jusqu'aux premiers ganglions (le ou les ganglions sentinelles) en amont du mélanome.

Jusqu'à récemment, dans certains centres lorsque le Breslow était supérieur à 1,5 mm, un traitement par interféron, en adjuvant, pouvait être donné au patient pendant 18 mois. Ce traitement n'est plus commercialisé en France depuis aout 2020.

c) Thérapie adjuvante par immunothérapie.

Le traitement adjuvant dans les stades IIB et C, considéré à haut risque de récidive, fait actuellement l'objet de recherche. Ainsi même si aucun traitement n'a pour l'instant d'AMM, le pembrolizumab en adjuvant pendant 1an a été associé à une augmentation de la survie sans récidive, au prix cependant d'effets indésirables non négligeables. [16]

1.7.2 Mélanome de stade III

a) Le curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire total a pour but d'enlever les cellules cancéreuses qui se sont propagées jusqu'aux ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome et ainsi de réduire le risque de récidive de la maladie. Il permet aussi de préciser l'évolution de la maladie et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie.

Ce curage ganglionnaire peut être réalisé, à la suite d'un ganglion sentinelle positif, ou lorsqu'un ganglion est palpable ou repérer par un examen d'imagerie lors du suivi. Le curage ganglionnaire total est réalisé sous anesthésie générale. Selon l'emplacement du mélanome, les ganglions atteints peuvent siéger à différents endroits :

-lorsque le mélanome est situé sur le bras ou sur la partie supérieure du tronc, ce sont les ganglions axillaires (de l'aisselle) qui sont enlevés;

-lorsque le mélanome est situé sur un membre inférieur ou sur la partie inférieure du tronc, ce sont les ganglions inguinaux (de l'aine) qui sont concernés ;

- lorsque le mélanome est situé sur la tête, le cou ou la partie supérieure du tronc, ce sont les ganglions cervicaux (du cou) qui peuvent être atteints.

Le curage ganglionnaire retire donc le plus grand nombre de ganglions lymphatiques de la région qui draine la zone où siégeait la tumeur.

Les complications liées à cette procédure peuvent être immédiates et se traduire par des douleurs, des saignements, un œdème avec un retard de cicatrisation, une accumulation de lymphe (lymphocèle) ou un écoulement de lymphe (lymphorrhée) au niveau de la zone où a été réalisé le curage. Les complications à plus long terme peuvent être une rétention de lymphe dans la région opérée (lymphœdème) et des risques d'infection accrus.

b) La radiothérapie

La radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récidive locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs >3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre), non métastatiques à distance

et non incluables dans des études de traitement adjuvant. Elle consiste en une irradiation d'une dose de 48 – 50 Gy en fractionnement standard. Elle peut être associée à un traitement médical systémique.

c) Le traitement adjuvant par interféron

L'interféron alpha (IFN α-2a) est utilisé pour ses propriétés antivirales et anti tumorales.
Il s'agit d'une immunothérapie ancienne dont les propriétés anti-tumorales sont soit directes par une induction d'apoptose dans des lignées tumorales ; soit indirecte via son rôle immuno-modulateur. Dans les stades III, les injections d'IFN α-2a forte dose ont lieu 5 jours sur 7, pendant 1 mois suivi d'une dose un peu plus faible trois fois par semaine pendant 11 mois.

Cette option de traitement doit être discutée avec le patient, en prenant en compte du bénéfice attendu et des effets indésirables. Plusieurs essais randomisés testant l'interféron-alpha en traitement adjuvant dans le mélanome pour les stades II et III ont été publiés. Dix-sept essais rassemblant 10345 patients, publiés entre 1995 et août 2012, ont contribué à l'analyse de la survie sans récidive. La survie sans récidive était meilleure dans le groupe interféron avec un risque relatif de 0,83 ([0,78-0,87] ; p<0,00001). Quinze de ces 17 essais, rassemblant 9927 patients, ont contribué à l'analyse de la mortalité. La survie globale était meilleure dans le groupe interféron avec un risque relatif de 0,91([0,85-0,97] p<0,003).[15]

L'interféron n'est pas recommandé dans certaines situations, notamment chez les malades atteints de maladies auto-immunes et chez les personnes ayant des troubles psychiatriques ou dépressifs. Sa prescription est également contre indiquée en cas d'antécédent d'épilepsie, et d'antécédent d'affections cardiaques sévères.

Les principaux effets secondaires de l'interféron sont : les syndromes pseudo grippaux, les syndromes dépressifs avec idées suicidaires, les hépatites, l'asthénie (fatigue), l'hématotoxicité, l'hypertriglycéridémie, et l'induction ou élévation d'autoanticorps (Anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-thyroïde) sans manifestation clinique le plus souvent.

Effets indésirables	Conduite à tenir
Immunothérapie par interféron alpha	
Syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte de l'appétit, myalgies, céphalées, arthralgies et sueurs	Prescription de paracétamol Une fièvre persistante, notamment chez un patient neutropénique, doit faire rechercher une autre cause, notamment une infection grave.
Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales)	Traitement symptomatique
Alopécie	Réversible à l'arrêt du traitement
Hématotoxicité (leucopénie, thrombocytopénie, anémie)	Adaptation des doses Pas d'indication de facteurs de croissance
Anorexie, perte de poids	Si perte de poids > 10 %, arrêt du traitement
Affections psychiatriques	Surveillance de l'apparition des signes Si nécessaire : - prescription de psychotropes - voire arrêt du traitement

Figure 9 : Effets indésirables l'interféron alpha et prise en charge. D'après HAS ALD guide n° 30 : Mélanome » 2012.

L'utilisation de l'interféron a été supplantée par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées, telles que l'immunothérapie par check point inhibiteur et la thérapie ciblée, qui ont révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un mélanome au stade métastatique.

1.7.3 L'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin qu'il lutte contre les cellules cancéreuses. Les molécules sont des anticorps monoclonaux produits en laboratoire. Les anticorps sont des protéines fabriquées par le système de défense de l'organisme (système immunitaire). Leur rôle est de repérer et de neutraliser certaines substances étrangères comme les virus, les bactéries ainsi que les cellules anormales ou cancéreuses. Pour les neutraliser, l'anticorps se fixe sur une molécule, l'antigène présent sur la surface de la substance étrangère ou de la cellule anormale ou cancéreuse, et permet son élimination par le système immunitaire. Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes précis qui inactivent les cellules

immunitaires notamment les lymphocytes T. L'organisme est donc « freiné » et ne peut pas lutter contre les cellules cancéreuses.

Certains traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » peuvent bloquer les éléments clés de ces mécanismes appelés « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres). Le blocage de ces freins de l'immunité réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.[17]

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

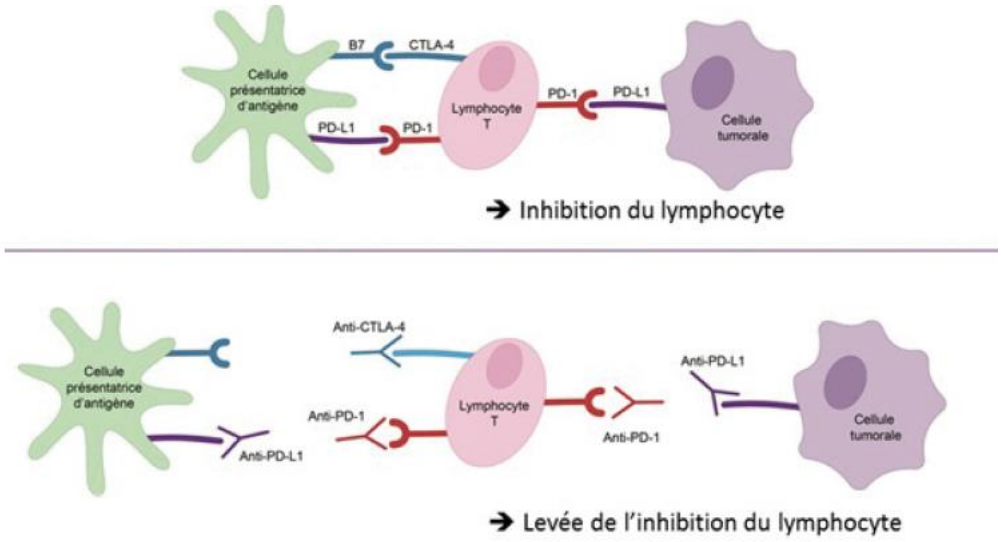


Figure 10 : Mécanisme d'action des immunothérapies spécifiques. [16]

Les médicaments d'immunothérapie spécifique, les inhibiteurs de points de contrôle utilisés dans le traitement des mélanomes sont :

- l'ipilimumab (anticorps anti CTLA4) en perfusion intraveineuse (associé dans certains cas au nivolumab) ;
- le nivolumab (anticorps anti-PD1) en perfusion intraveineuse (associé dans certains cas à l'ipilimumab) ;
- le pembrolizumab (anticorps anti-PD1) en perfusion intraveineuse.

Dans les stades III, les traitements ayant l'AMM sont les immunothérapies par anti-PD1 (nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes ou le pembrolizumab qui est perfusé à la dose de 200mg toutes les 3semaines ou 400mg toutes les 6 semaines) pendant une durée de 12 mois.

Les effets indésirables de ces nouvelles thérapeutiques sont différents et surtout d'origine immunologique, ils peuvent survenir dès l'instauration du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Leur gestion repose souvent sur la prescription d'immunosuppresseur (corticothérapie, anti TNFalpha voir ciclosporine). Les plus fréquents concernent la peau (éruption cutané, sècheresse des muqueuses, prurit) et les dysfonctionnements endocriniens (insuffisance antéhypophysaire, dysthyroïdie, diabète).
Le traitement peut également entrainer fréquemment une inflammation de l'intestin (colite), se traduisant notamment par des douleurs de l'estomac, du mucus ou du sang dans les selles, des diarrhées. Des effets indésirables pulmonaires tels que des difficultés à respirer, une toux, des douleurs au niveau du thorax peuvent survenir.

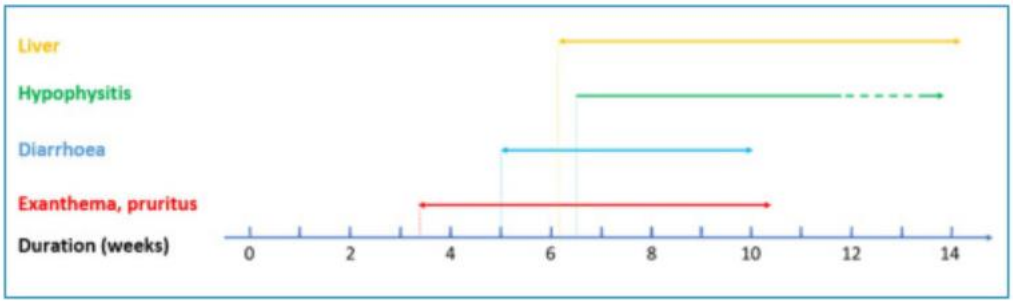


Figure 11 : Délai de survenue en semaine des effets indésirables des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.[18]

a) L'ipilimumab en adjuvant

La première immunothérapie testée dans les stades III était l'ipilimumab. Son efficacité a été prouvée dans l'article d'Eggermont et al[19]en 2016, qui retrouvait une amélioration de la survie sans récidive à 5 ans. La survie sans récidive était de 40,8% dans le groupe ipilimumab contre 30,3% dans le groupe placebo (HR : 0,76 [0,64-0,89] p<0,001). De même, la survie globale à 5 ans était plus longue dans le groupe traité par ipilimumab (HR : 0,72 [0,58-0,88] p=0,001)[18]. Sur le plan de la tolérance, cet essai a montré des taux d'effets secondaires de

grade 3 et 4 importants puisqu'observés chez 54,1% des patients traités. Par ailleurs, 5 malades (1,1% des patients du protocole) sont décédés d'effets secondaires immuno-médiés. Cette molécule n'a pas d'AMM européenne du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable en lien avec la survenue de décès iatrogènes difficilement acceptable en situation adjuvante.

b) Nivolumab en adjuvant

L'étude de Weber et al[20]. en 2017 a comparé l'efficacité d'un traitement adjuvant par nivolumab pendant un an versus un traitement par ipilimumab de même durée pour des patients opérés et en rémission d'un mélanome stade IIIB/IIIC (après curage) ou stade IV (réséqué). Les patients recevaient soit 3mg/kg de nivolumab en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 1an, soit 10mg/kg d'ipilimumab toutes les 3 semaines (4 doses) puis toutes les 12 semaines pendant 1 an. Les patients traités par nivolumab avait un gain de survie sans récidive significatif (HR : 0.65 [0.51-0.83] p <0.001).Les patients traités par nivolumab avaient une amélioration significative de leur survie sans métastase (HR : 0.73 [0,55-0,95]. La tolérance était meilleure dans le groupe nivolumab avec un plus faible nombre de toxicités de grade 3-4: 14.4% vs 45.9% ; et l'absence de décès. Le traitement était également beaucoup moins fréquemment arrêté pour cause d'effet secondaire (9.7% vs 42.6%). Cette étude apporte la preuve statistique et la démonstration clinique de la supériorité du nivolumab en termes de tolérance et d'efficacité par rapport à l'ipilimumab en situation adjuvante chez les patients porteurs de mélanomes cutanés de stade III B/C ou IV réséqués, et a mené à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 30/07/2018.

L'étude Checkmate 915 a comparé la survie sans récidive des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV réséqué recevant un traitement par nivolumab seul versus ipilimumab + nivolumab. Les résultats préliminaires de cette étude présentée à la réunion annuelle de l'AACR (American Association for Cancer Research) en 2021 ne mettaient pas en évidence en termes de survie sans récidive à 2ans entre les deux groupes (63.2% pour le nivolumab vs 64.6% pour la combinaison). [21]

c) Pembrolizumab en adjuvant

L'efficacité du pembrolizumab en adjuvant a été prouvée dans l'étude EORTC 1325 – Keynote 054[22]. Celle-ci retrouvait que les patients traités par pembrolizumab à la dose de

200mg toutes les 3 semaines pendant 12 mois avaient une augmentation de leur survie sans récidive de manière significative par rapport aux patients traités par placebo. En effet, le taux de survie sans récidive à 1 an était de 75.4% dans le groupe traité versus 61% dans le groupe placebo (HR=0.57 [0.43-0.74] p<0.0001).[22]

Le taux d'effets secondaires de nature immunologique était de 37.3% sous pembrolizumab versus 9% sous placebo. Les effets secondaires de grade 3-4 de nature immunologique étaient de 7.1% versus 0.6%. Il s'agissait essentiellement de colites, d'hypophysites ou d'hypopituitarisme, et de diabète de type I. Un patient sous pembrolizumab est décédé durant l'étude des suites d'une myosite. Ce traitement a obtenu son AMM le 12/12/2018 en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

d) La thérapie néoadjuvante

Le principe de la thérapie néoadjuvante repose dans les stades III sur l'initiation d'une thérapeutique systémique avant la réalisation du curage.

La stratégie néoadjuvante est intéressante pour plusieurs points [23] :

- en diminuer la masse tumorale elle permet une exérèse chirurgicale plus complète.
- en débutant la thérapeutique systémique rapidement, le modèle néoadjuvant pourrait permettre de lutter plus tôt contre les foyers de micro métastases, et ainsi d'améliorer la survie globale des patients.
- elle permet de mieux comprendre la biologie de la tumeur en comparant les fragments biopsique avant et après le traitement, mettant en évidence des biomarqueurs de réponses ou de résistance aux thérapeutiques.

Par ailleurs, l'exposition aux anticorps inhibiteurs des points de contrôle immunitaires pendant la période où la masse tumorale principale est encore présente pourrait induire une activation plus forte de la tumeur et ainsi produire une plus grande quantité de cellules T spécifiques de la tumeur. En effet, les données précliniques de l'étude récente de Liu et al.[24] confirment l'activité supérieure du blocage des points de contrôle des cellules T lorsque l'immunothérapie est administrée avant la chirurgie.

La première étude en stratégie néoadjuvante retrouvant un meilleur taux de réponse complète avec la bithérapie ipilimumab et nivolumab (RECIST ORR 73%, pCR 45%) comparativement au nivolumab seul (ORR 25%, pCR 25%) a été publié par Amaria et al. en 2018. [25] Cependant cette meilleure réponse complète s'associait à des effets indésirables plus sévères et plus

fréquents dans le groupe bithérapie (73% vs 8%). Des résultats similaires et prometteurs concernant le traitement néoadjuvant ont été fournis par l'étude de Blank et al. [26] Dans son étude comparant 4 cycles d'ipilimumab plus nivolumab après la chirurgie (bras adjuvant) versus 2 cycles des mêmes thérapeutiques avant et 2 cycles après la chirurgie (bras néoadjuvant) chez 20 patients atteints d'un mélanome stade III, il a mis en évidence une tendance vers une meilleure survie sans récidive à 3 ans dans le groupe néoadjuvant. Il émet également l'hypothèse que cet avantage serait dû au développement d'une plus grande quantité de clones de lymphocytes T résident spécifique de la tumeur. Une autre étude s'intéressant à la combinaison thérapeutique nivolumab+ relatlimab en néoadjuvant est en cours. (NCT02519322).

1.7.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec les altérations moléculaires qu'elles présentent ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement et de leur dissémination. Ces traitements ne sont efficaces que chez les patients porteurs de mélanome avec mutation V600. Ils associent un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK.

BRAF est un proto-oncogène localisé sur le chromosome 7q qui code pour une serine-thréonine protéine kinase qui fait partie des « mitogen activated protein kinases » (ou MAPK), qui sont impliquées dans la croissance et le développement des cellules.

L'initiation de la cascade de signalisation MAPK se fait par un facteur de croissance qui se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Cela conduit à l'activation intracellulaire d'un membre de la famille de RAS qui va lui-même interagir avec les molécules de la famille RAF. Les protéines RAF activées vont phosphoryler en cascade les protéines MEK, puis ERK, qui appartiennent à la famille des MAPK. Les protéines ERK une fois activées vont permettre la survie et la prolifération des cellules cancéreuses.

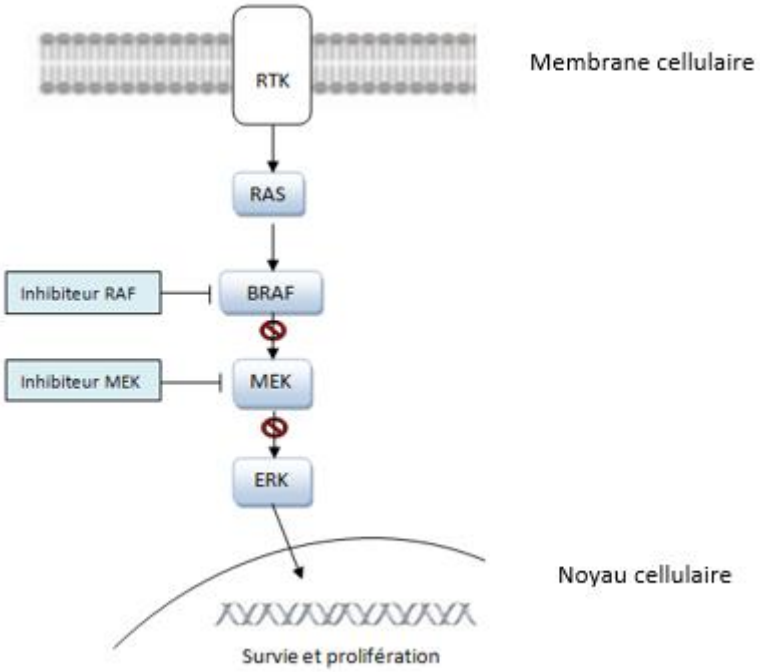


Figure 12 : Voies de signalisation des MAPK.

Les molécules existantes sont:

- les inhibiteurs de BRAF : le vémurafenib, le dabrafénib, l'encorafenib
- les inhibiteurs de MEK : le cobimétinib (en règle générale en association au vémurafenib), le tramétinib (en règle générale en association au dabrafénib), et le binimetinib (en règle générale en association à l'encorafenib)

Les effets indésirables principaux de la combinaison des inhibiteurs de BRAF et de MEK sont essentiellement, la fièvre, l'asthénie, les arthromyalgies, la survenue d'éruptions cutanées et de photosensibilité, les troubles digestifs à type de diarrhées et nausées, et l'augmentation des CPK et des GGT. La gestion de ces effets indésirables repose sur la diminution des doses de médicament, et sont résolutifs à l'arrêt du traitement.

L'efficacité d'un traitement adjuvant par double thérapie ciblée anti BRAF (dabrafenib) et anti MEK (trametinib) a été étudiée dans les mélanomes de stades III mutés BRAFV600E ou V600K lors de l'étude publiée par Long et al en 2017[27]. Les patients recevaient le traitement combiné à raison de 150 mg de dabrafenib deux fois par jour et 2 mg de trametinib par jour pendant 1 an. Il a été démontré une diminution du risque de récidive ou de décès de 53 % pour les patients traités par la combinaison par rapport au placebo (HR : 0.47 [0.39-0.58] p=0.001). Les taux de survie sans récidive à 3 ans étaient de 58% pour les patients traités par

la combinaison et de 39% par le placebo. Les taux de survie globale à 3 ans étaient de 86% dans le groupe association contre 77% dans le groupe placebo (HR 0.57 [0.42-0.79] p= 0.0006). La toxicité était significativement plus fréquente dans le groupe combinaison avec 41% d'effets indésirables de grade 3-4. Cette toxicité était responsable d'un taux élevé d'interruption thérapeutique prématurée de 26%. Les effets secondaires, retrouvés dans plus de 10% des cas, étaient la fièvre, la fatigue et les nausées.
Cette étude apporte la preuve statistique et la démonstration clinique de l'intérêt majeur de la combinaison de dabrafenib et de trametinib en situation adjuvante chez les patients porteurs de mélanomes cutanés BRAF mutés de stade III A/B/C réséqués. Le 27 août 2018 ces deux molécules reçoivent l'AMM dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète. L'association dabrafenib à la dose de 300mg par jour PO (1cp de 150mg toutes les douze heures) et de trametinib (1cp de 2mg par jour) pendant 12 mois, est toujours actuellement la seule combinaison dont l'indication est validée dans les stades III.

A l'instar de l'immunothérapie, des études ont été menées pour étudier le bénéfice d'un traitement néoadjuvant par thérapie ciblée dans le mélanome de stade III. L'étude Neocombi s'intéressait au dabrafenib trametinib en néoadjuvant chez 35 patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C et retrouvait qu'une proportion élevée de patients obtenaient une réponse complète selon RECIST et ainsi qu'une réponse histologique complète sur le curage, et il n'était noté aucune progression durant le traitement néoadjuvant. [28]. Amaria et al. [29] ont comparé dans un essai de phase II, un traitement néoadjuvant par Dabrafenib trametinib associé à un traitement adjuvant avec les mêmes molécules versus la prise en charge classique par chirurgie d'emblée puis traitement adjuvant chez les patients avec un mélanome à haut risque, chirurgicalement résécable. Cette étude a montré une durée de vie sans récidive significativement plus importante dans le groupe néoadjuvant versus prise en charge classique (médiane survie sans récidive 19.5mois vs 2.9, HZ : 0.016, [0.00012-0·14], p<0·0001). [29] Une autre étude néoadjuvant s'intéressant à la combinaison vemurafenib cobimetinib (NCT02036086) est en cours.

En conclusion, il est recommandé de connaitre le statut mutationnel de BRAF avant l'instauration d'un traitement adjuvant, l'analyse du statut mutationnel sera réalisée sur la tumeur primitive ou sur une lésion secondaire.
Les patients atteints de stade III A, B, C, D et stade IV après résection complète de leur métastase sont éligibles à un traitement adjuvant par nivolumab ou pembrolizumab en l'absence de mutation BRAF.
Les patients atteints de stade III A, B, C ou D et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement par association dabrafenib/trametinib ou à une immunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab)

Chez les malades recevant un traitement adjuvant, la recherche d'une récidive de la maladie par imagerie corps entier (Scanner ou PET Scanner) peut être proposée tous les 3 ou 6 mois en fonction de son stade lors de la mise en route du traitement.

2) L'OBÉSITÉ ET LE SURPOIDS

2.1 Définition

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé ». Cette accumulation de graisse peut être mesurée et caractérisée de différentes manières, ce qui explique l'existence de plusieurs critères pour définir le surpoids et l'obésité.
L'IMC est historiquement l'indice anthropométrique le plus utilisé dans les études épidémiologiques, du fait de la forte reproductibilité et validité des mesures de poids et de taille. Il constitue un indicateur de la corpulence globale, mais ne permet cependant pas de différencier la masse grasse de la masse maigre. Le poids et la taille permettent de calculer l'Indice de Masse Corporelle (IMC) grâce à la formule suivante : $IMC\ (kg/m^2) = poids\ (kg)/taille\ (m)^2$.
Les mesures des tours de taille et de hanches permettent de caractériser le type d'obésité. Le tour de taille permet de mieux caractériser l'obésité abdominale que l'IMC, même si cette mesure ne permet pas de distinguer le tissu adipeux sous-cutané du tissu adipeux viscéral. Le rapport tour de taille/tour de hanches (waist-to-hip ratio, WHR) est également représentatif de

l'obésité abdominale. La Haute Autorité de Santé (HAS) définit l'obésité abdominale par un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et à 80 cm chez la femme.

D'autres techniques que les mesures anthropométriques permettent d'apporter une plus grande précision à la caractérisation de la distribution du tissu adipeux et à la mesure de la composition corporelle : impédance bioélectrique, ultrasons, absorptiométrie biénergétique à rayons X (DualEnergy X-ray Absorptiometry, DEXA), tomographie par ordinateur, imagerie par résonnance magnétique. Cependant, ces techniques sont coûteuses et peu pratiques à mettre en œuvre à grande échelle.

La masse maigre correspond au compartiment le plus important physiologiquement. Il représente 65 à 90 % du poids corporel selon le sexe et l'âge, et est composé des os, muscles, organes, de la peau et des liquides du corps humain. A l'inverse la masse grasse (non maigre) correspond à l'ensemble du tissu graisseux et représente 15 à 35% du poids corporel selon le sexe et l'âge. Cette masse grasse se répartit principalement de deux façons, qui définissent l'obésité androïde (centrale), dans laquelle le tissu adipeux est localisé surtout dans le haut du corps, au niveau de l'abdomen, et l'obésité gynoïde, dans laquelle le tissu adipeux est cette fois stocké dans la partie basse du corps, notamment les hanches et les cuisses. L'obésité androïde est plus fréquemment liée à des altérations métaboliques que l'obésité gynoïde.

Indice utilisé	Valeur	Classification
IMC	< 18,5 kg/m²	Maigreur
	18,5-24,99 kg/m²	Normal
	≥ 25 kg/m²	Surpoids
	≥ 30 kg/m² 30,0-34,9 kg/m² 35,0-39,9 kg/m² ≥ 40,0 kg/m²	Obèse Classe 1 Classe 2 (obésité sévère) Classe 3 (obésité morbide)
Tour de taille	≥ 80 cm (femmes) ≥ 94 cm (hommes)	Risque de complication métabolique élevé
	≥ 88 cm (femmes) ≥ 102 cm (hommes)	Risque de complication métabolique très élevé
Tour de taille/tour de hanches	≥ 0,85 (femmes) ≥ 0,90 (hommes)	Risque de complication métabolique très élevé

Figure 13 : Classification OMS de l'obésité.

L'obésité est une maladie chronique qui met en cause le bien être somatique, psychologique et social de l'individu. Ses causes sont complexes et résultent de l'intrication de plusieurs facteurs : alimentaires, génétiques et environnementaux aboutissant à un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques et ainsi **à** une accumulation des réserves stockées dans le tissu graisseux.

2.2 Epidémiologie

En France, la dernière étude ESTEBAN, conduite par le ministère de la santé, retrouve que 49% des français âgés de 18 à 74 ans sont en surpoids ou obèses en 2015, avec une prévalence plus importante chez les hommes de 54% contre 44% chez les femmes .Cette prévalence augmente avec l'âge. La prévalence de l'obésité est estimée à 17 %, sans distinction entre hommes et femmes.[30] Cependant le rapport met en évidence une prévalence relativement stable du surpoids et de l'obésité chez les adultes, depuis la dernière Étude nationale nutrition santé (ENNS) de 2006. A contrario de 2009 à 2017 la proportion des 14-15ans obèses est passée de 3,8 % à 5,2 %, et celle de ces mêmes adolescents en surpoids de 17% à 18,2 %.

Entre 1997 et 2012, la prévalence de l'obésité a été inversement proportionnelle au niveau d'instruction et au niveau de revenu. Dès l'âge de six ans, les enfants d'ouvriers sont 4 fois plus touchés par l'obésité que les enfants de cadres: 16 % sont en surcharge pondérale et 6 % sont obèses contre respectivement 7 % et 1% chez les enfants de cadres.

Des analyses régionales de l'obésité dans l'étude ObEpi montrent que le Nord de la France avait la prévalence la plus élevée en 2012 (21,8 %) et l'Ouest et le Sud-Est avaient les prévalences les plus faibles (12,3%et 12,9%, respectivement). En Guadeloupe et en Martinique, l'obésité touche respectivement 23 % et 28 % des adultes contre 17 % dans l'hexagone.

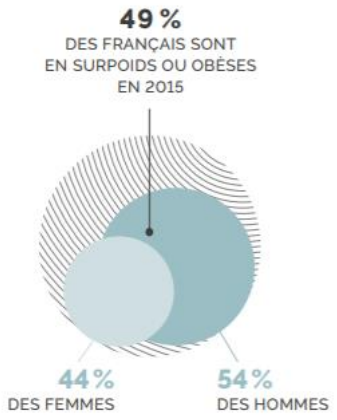


Figure 14 : Pourcentage de surpoids et d'obésité en France en 2015.

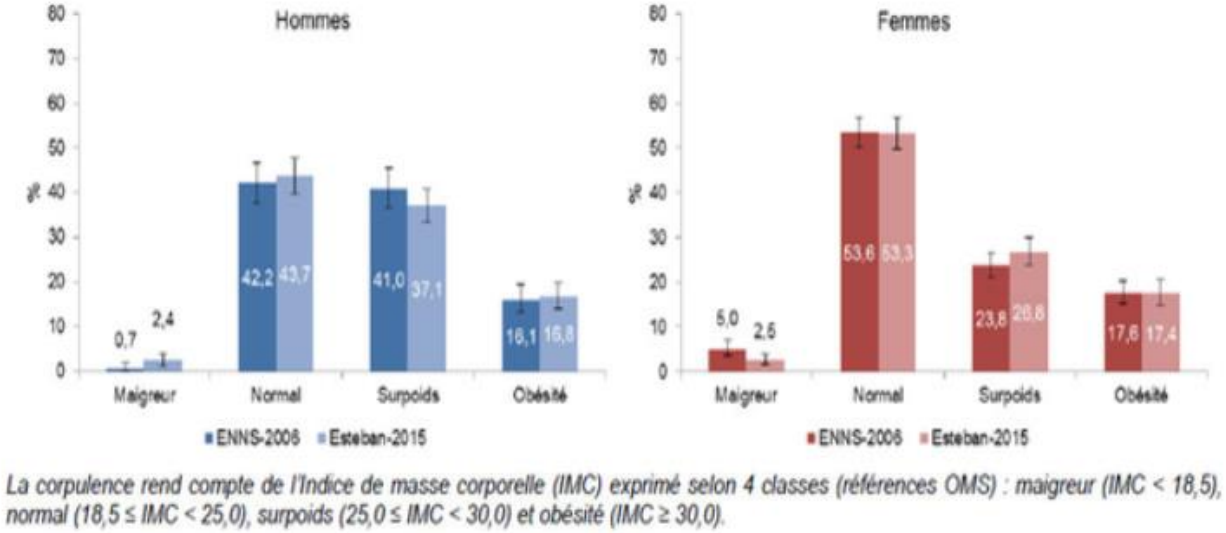


Figure 15 : Distribution de la corpulence des adultes âgés de 18 à 74 ans selon le sexe. Comparaison ENNS 2006/ ESTEBAN 2015.

En Europe les études montre que la prévalence de l'obésité augmente avec un taux variant de 18% à 28 % en fonction des pays. Près d'une personne adulte sur 6 est obèse dans l'Union Européenne.

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'obésité croit de façon significative depuis les 30 dernières années. Entre 1980 et 2013 le taux de surpoids et d'obésité a augmenté de 27,5%. Il est passé de 28,8% à 36,9% chez les hommes et de 29,8% à 38% chez les femmes. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses d'après l'OMS. Celle-ci prédomine dans les pays développés. L'augmentation de prévalence du surpoids et de l'IMC concerne également les enfants et les adolescents. Au sein des pays développés 23,8% des garçons et 22,6% des filles avaient un IMC>25 en 2013. Ce fléau n'épargne pas les pays en voie de développement ou l'obésité infantile est passée de 8 à 13% .[31] En 2016, plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses.

L'épidémie de surpoids et d'obésité est associée à plus de quatre millions de décès prématurés chaque année dans le monde. Ainsi, le surpoids et l'obésité sont reconnus comme la cinquième cause de mortalité par l'OMS.

.

2.3 Physiopathologie de l'obésité

Les origines de l'obésité sont multiples et complexes. Elle résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique, avec des apports plus importants que les dépenses. Les apports sont constitués de l'ensemble des aliments et boissons qu'un individu consomme, tandis que les dépenses sont constituées de la dépense métabolique au repos (60 % de la dépense pour un individu sédentaire), de la dépense associée à la thermogenèse lors des repas (10 % de la dépense pour un individu sédentaire), et de la dépense occasionnée par une activité physique (30 % de la dépense pour un individu sédentaire).

Les modifications de l'alimentation et la réduction de l'activité physique jouent un rôle incontestable dans l'émergence récente de l'obésité. L'augmentation de la taille des portions, la plus grande densité énergétique (nombre de calories par unité de poids), la disponibilité d'une alimentation favorisant le grignotage et l'évolution des prix alimentaires sont des éléments qui favorisent les consommations caloriques excessives.

Les loisirs tels que la télévision, les jeux vidéo ou les écrans d'une façon plus générale, l'utilisation de la voiture et des transports en commun dans les déplacements du quotidien induisent une sédentarité responsable d'une diminution des dépenses énergétiques.

Une alimentation riche en boissons sucrées, céréales raffinées, pommes de terre, viande rouge et viande transformée favorise la prise de poids, au contraire d'un régime de type méditerranéen (riche en fruits et légumes, légumineuses, fruits à coque et céréales complètes, poissons et fruits de mer, avec une consommation moyenne de produits laitiers, de volaille et d'œufs, pauvre en viande rouge et transformée, utilisant l'huile d'olive comme matière grasse principale et avec une consommation modérée de vin).

Bien que les facteurs environnementaux constituent la principale cause de l'obésité, il existe également des prédispositions génétiques à la prise de poids. De nombreux gènes ont été mis en évidence comme étant impliqués dans l'obésité sévère et/ou les complications de l'obésité. L'héritabilité génétique de l'obésité a été estimée entre 40 à 70 %[32] .Le stress, le sommeil, certains médicaments, des virus, le microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'obésité. [33]

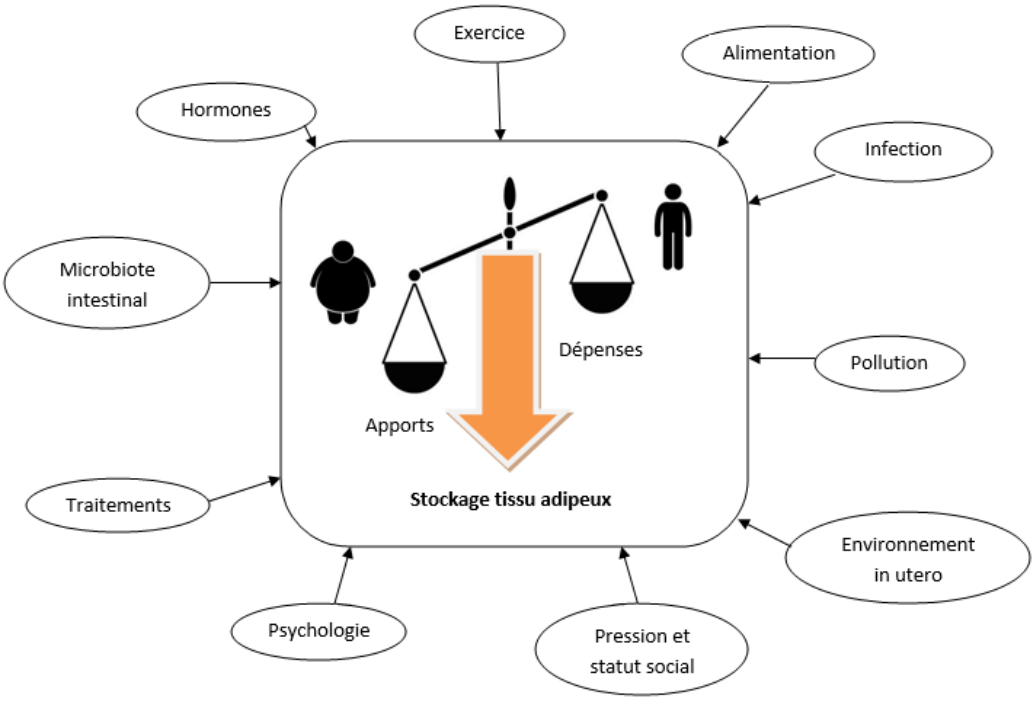


Figure 16 : Facteurs influençant le développement de l'obésité.

2.4 <u>Enjeu majeur de santé publique</u>

L'obésité à des conséquences importantes pour la santé et entraine des complications multiples. Ainsi environ 32 % des individus obèses vivent avec une affection de longue durée (ALD) versus 15 % dans la population de poids normal.

Un modèle pour déterminer la diminution de l'espérance de vie chez les personnes obèses ou en surpoids montre que les personnes en surpoids perdent en moyenne une année et demie d'espérance de vie, contre 3,5 années pour les individus obèses de classe I ; 4,5 années pour ceux en classe II et 8 années chez ceux atteints d'une obésité de classe III [34].

Selon l'enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS) de 2012, un individu obèse dépenserait environ 2190 euros par an en soins de ville comparé à 1320 euros pour un individu de poids normal. Le poids économique mondial de la prise en charge de l'obésité et de ses complications a été estimé à 2 000 milliards de dollars par an, soit 2,8 % du PIB mondial, presque autant que le tabagisme, les conflits armés et le terrorisme réunis[35].

2.5 Complications de l'obésité

Parmi les complications liées à l'obésité on retrouve :

- Le diabète et les complications endocriniennes.

L'obésité augmente notamment le risque de diabète de type 2, ces pathologies sont associées dans 80% des cas. Le risque de développer un diabète augmente de manière proportionnelle à l'IMC, il passe de 8% pour les sujets de corpulence normale à 43% pour les personnes obèses morbides.[36]

De par la modification de la production endogène hormonale, il existe également des troubles de la fertilité chez l'homme se manifestant par une réduction du nombre de spermatozoïdes circulant et par une dysfonction érectile plus fréquente[37]. Les femmes obèses ont également plus de difficultés à concevoir et font plus de fausses couches. Ces troubles de la fertilité peuvent être en lien avec la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques plus fréquent et sévère chez les patientes obèses.

- Complications cardiovasculaires :

L'obésité augmente le risque d'atteintes cardiovasculaires notamment via une prévalence augmenté de l'hypertension artérielle (HTA), de l'athérosclérose et des dyslipidémies. Ainsi les patients obèses ont 2 fois plus de risque d'accident vasculaire ischémique ou hémorragique (AVC) que les patients avec un IMC<25. [38]

- Complications respiratoires :

L'obésité entraine des complications respiratoires telles que le syndrome d'apnée du sommeil lui aussi facteur de risque d'évènement cardiovasculaire (AVC, et infarctus du myocarde) ou l'hypoventilation sur syndrome restrictif. Les patients souffrent plus souvent d'asthme majorant le risque de désadaptation à l'effort.

- Dysrégulation immunitaire:

L'obésité est associée à un état de dysrégulation du système immunitaire entrainant une augmentation du nombre d'infection du site opératoire, nosocomiale, du système urinaire ou encore de la peau. Nous avons d'ailleurs récemment pu observer un plus grand risque de forme grave et de décès lié à la COVID 19 chez ces patients.[39]Cette dysrégulation du système immunitaire prédispose les patients obèses à certaines pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, et le psoriasis.

- Complications du système gastro-intestinal :

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) en est une, il s'agit d'un état d'inflammation chronique du foie liée à une surcharge en graisse pouvant se compliquer de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Le taux de stéatose hépatique est de 15% chez les patients non obèses contre 65% pour les patients obèses de classe I et II, et de 85% chez les patients de classe III.[40]

L'obésité est associée à un sur risque de pancréatite ainsi qu'à un pronostic plus sombre de la maladie. Les patients obèses expérimentent plus souvent un reflux gastro œsophagien liée une hyperpression intra- abdominale. On observe aussi plus fréquemment des lithiases biliaires par augmentation de la synthèse et de la sécrétion biliaire du cholestérol.

- Complications rénales :

L'obésité en tant que telle ainsi que l'hypertension et le diabète qui l'accompagne augmentent le risque d'insuffisance rénale chronique.

- Complications rhumatologiques :

Sur le plan articulaire les patients atteints d'obésité souffrent plus fréquemment d'arthrose et celle-ci arrive plus précocement. Elle est liée à la sollicitation trop importante et répétée des articulations des hanches ou des genoux lors de la position debout sous le poids du corps. Les patients obèses souffrent d'ostéoporose, et de 2 fois plus de crise de goutte. [41]

- Complications psychosociales :

Les personnes obèses sont plus sujet à la stigmatisation et à la discrimination que cela soit dans le monde de l'emploi, de l'éducation ou de la sante. Les syndromes dépressifs sont plus fréquents notamment chez les femmes et les adultes jeunes. [42]

2.6 Facteur de risque avéré de nombreux cancers

Le surpoids et une alimentation déséquilibrée seraient responsables de 5,4% des cancers. En 2015, on estimait que 19 000 nouveaux cas de cancer seraient attribuables à une surcharge pondérale. [1]

En 2002, le travail du IARC (International Agency for Research on Cancer) met en évidence que la prise de poids favorise la survenue d'adénocarcinome de l'œsophage, du colon, de l'endomètre et du sein ainsi que du carcinome urothélial du rein.[43] Suite à l'actualisation des connaissances de 2016, l'obésité a été reconnue comme un facteur de risque d'autres cancer tels que l'adénocarcinome du cardia ou du pancréas, l'hépatocarcinome, le cholangiocarcinome, le carcinome de l'ovaire et de la thyroïde ainsi que le myélome multiple et les meningiomes.[44]

Pour ce qui est du mélanome les données de la littérature sont actuellement contradictoires.

Cinq études ne retrouvent pas d'association statistiquement significative entre le surpoids et la survenue d'un mélanome.[45–49] Cependant, 8 autres etudes[50–57] dont la dernière a été publiée en 2017, démontrent que le surpoids et l'obésité exposent à un sur risque de mélanome.

Par ailleurs, Skowron et al[58] mettent en évidence que l'obésité est un facteur de risque de survenue d'un mélanome épais.

2.7 Principaux mécanismes expliquant l'association entre obésité et cancer

Les modifications du métabolisme hormonal et l'inflammation chronique sont les mécanismes principaux proposés pour expliquer les associations entre obésité et cancer[59].

2.7.1 Insulino-résistance, hyperinsulinémie et insulin-like growth factor (IGF)

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie. Le surpoids et l'obésité, en particulier au niveau abdominal, s'accompagnent souvent d'une résistance à l'insuline, qui résulte en une hyperinsulinémie afin de maintenir une régulation de la glycémie. L'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) est une hormone de croissance principalement produite par le foie. Les taux circulants d'IGF-1 dépendent de l'âge, du sexe, et de facteurs nutritionnels, et sont augmentés par une hyperinsulinémie prolongée. Les études expérimentales ont permis de mettre en évidence un rôle de l'insuline et de l'IGF-1 dans la stimulation de la prolifération cellulaire et la réduction de l'apoptose (=ou mort cellulaire) [60].

2. 7.2. Inflammation et adipokines

L'obésité est un état inflammatoire chronique. En effet le tissu adipeux joue un rôle endocrine important dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes, mais il secrète aussi des cytokines, molécules de signalisation impliquées dans l'inflammation. Les adipocytes sécrètent notamment deux cytokines (adipokines) aux effets contraires, la leptine et l'adiponectine. La leptine, qui joue le rôle de signal de satiété après une prise alimentaire, est une cytokine pro inflammatoire qui stimule la production d'interleukines et de TNF alpha[61]. L'adiponectine, principalement produite par le tissu adipeux viscéral, a elle des effets anti-inflammatoires. La concentration en leptine est associée de manière positive à l'obésité contrairement à l'adiponectine qui est diminuée en cas d'obésité.[62] En 2007, une étude met en évidence le rôle protecteur de l'adiponectine sur le développement du melanome.[63] Plus récemment, dans sa revue de la littérature sur le rôle des adipokines en dermatologie, Kovacs et al [64]a montré que le taux de leptine sanguin était positivement corrélé au risque de développer un mélanome, et que par ses propriétés angiogéniques et pro-mitotiques elle favorisait la croissance du mélanome. Il mettait en évidence également le rôle d'autres adipokines comme la serpin 1, la resistin ou l'apelin, dans la prolifération cellulaire mélanocytaires, l'accélération de la croissance tumorale et le déclenchement de réaction immunitaire adaptative via une voie indépendante du récepteur de l'insuline.[64]

De plus, l'engorgement en lipides des adipocytes entraîne une infiltration de macrophages dans le tissu adipeux, qui stimule la production de cytokines pro-inflammatoires [65]. Alors que l'adiponectine présente une activité antinéoplasique, la leptine, comme l'IL-6 (interleukine 6) et le TNF-alpha, stimulent la prolifération cellulaire, ce qui constitue des mécanismes possibles des relations entre obésité et cancer [59,65].

Dans le mélanome, la CRP, marqueur de l'inflammation, était associée lorsqu'elle était augmentée à une survie globale ainsi qu'à une survie sans progression diminuée chez les patients atteint d'un stade I/II.[66]

Par ailleurs, Wang et al.[67] ont montré sur des modèles murins, que l'obésité entraîne un vieillissement immunitaire accru, une progression tumorale et un dysfonctionnement des cellules T médié par PD-1.

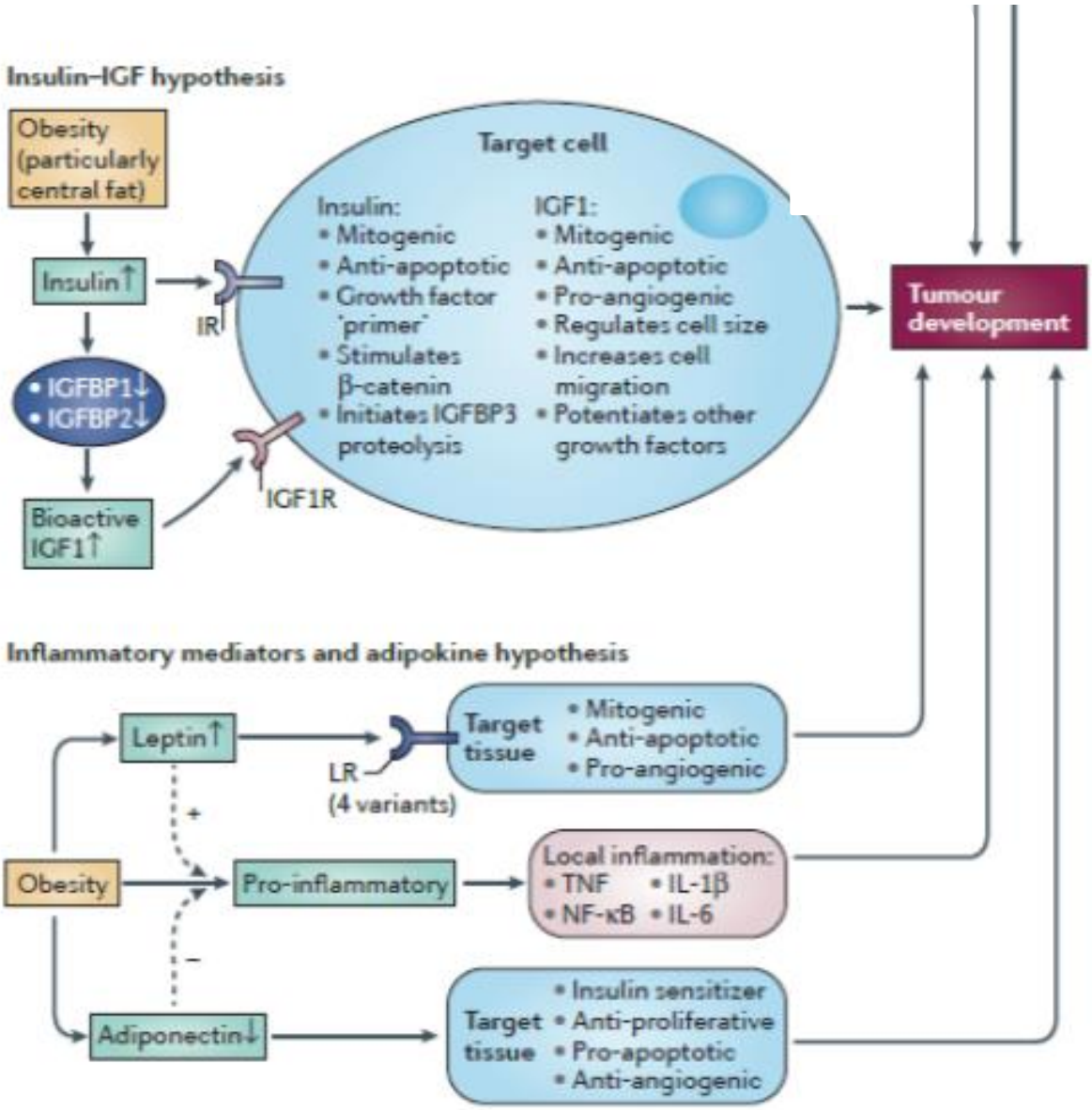


Figure 17 : Schéma des principales hypothèses retenues pour expliquer les associations entre obésité et augmentation du risque de cancer, d'après [59]

RATIONNEL ET OBJECTIF DE CETTE ETUDE

Les patients atteints d'un mélanome de stade III ont un pronostic hétérogène, qui nécessite d'identifier des facteurs de risque ou des facteurs protecteur de récidive afin de mieux les prendre en charge. De plus, comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'obésité, fléau mondial est un facteur de risque de survenue de nombreux cancers notamment via un état d'inflammation chronique et la sécrétion d'adipokines. Le lien entre l'obésité et le risque de récidive des patients atteint d'un mélanome au stade localement avancé n'est pas connu et n'a jamais pour l'instant fait l'objet d'étude. Ainsi nous avons souhaité réaliser ce travail de thèse afin de déterminer l'influence de l'obésité sur la récidive des patients avec un mélanome de stade III ayant bénéficiés d'un curage ganglionnaire.

Le critère de jugement principal était la survie sans récidive et le critère de jugement secondaire la survie globale.

ARTICLE

Cette partie présente l'article soumis et accepté sous réserve de modification dans l'European Journal of Dermatology.

An increased BMI is an independent prognostic factor for resected stage III melanoma: a retrospective study

Camile BARTHEL[1], Jean-Michel NGUYEN[2], Emilie VAREY [1], Amir KHAMMARI1[1], Brigitte DRENO[1]

[1] Department of Dermato-Cancerology, CHU Nantes, CIC 1413, CRCINA, Nantes University, Nantes, France,

[2] Department of Epidemiology-Biostatistics, Saint Jacques Hospital,

Corresponding author:

Prof. Brigitte DRENO

Nantes Université, Univ Angers, INSERM, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302. F-44000 Nantes, France

Phone number: +33 2 40 08 31 18

Fax number: +33 2 40 08 31 17

Email: brigitte.dreno@atlanmed.fr

Manuscript word count: 3419 words (excluding, abstract, references, figures, tables)

Abstract word count: 241

References: 51

Figures: 2

Supplementary figures: 6

Tables: 3

Supplementary tables: none

Abstract

Background: Obesity is a known risk factor for various cancers, including pancreas, colon, or breast adenocarcinoma. The effect of the body mass index (BMI) on the risk of recurrence of resected stage III melanoma has not been investigated.

Objective: To determine whether the BMI is a prognostic factor for melanoma recurrence and survival.

Materiel and methods: A monocentric retrospective study was conducted in stage III melanoma patients who underwent therapeutic lymph node dissection from 1998 to 2018. Our primary endpoint was the recurrence-free survival (RFS). The secondary endpoint was the overall survival (OS). The Cox proportional hazards model and Kaplan-Meier method were used to investigate an association between the BMI and the OS and RFS.

Results: 220 patients were included. According to the 8th edition of the AJCC classification, 41.7%, 56.3% and 2% of patients respectively had a stage IIIB, stage IIIC and stage IIID melanoma. Adjuvant therapy was given to 59.1% of patients: among them 81.5% received interferon (IFN), 15.4% check point inhibitors (ICI), and 3.1 % of patients were treated with targeted therapy (TT). The RFS was longer in patients with a BMI ≥25 kg/m² *versus* patients with a BMI <25 kg/m² (p=0.009). A BMI ≥25 kg/m² decreased by 64% the risk of recurrence (0.44-0.94, p=0.025). The BMI was not associated with the OS.

*Conclusion***:** This was the first study showing that an increased BMI is an independent prognostic factor for prolonged RFS in stage III melanoma patients.

Key words: BMI, melanoma, overall survival, recurrence-free survival, stage III,

Introduction

The number of cases of melanoma reported since 1980 has increased, with a yearly increase in standardized incidence of melanoma by 2.9% in men and 1.7% in women.[1] In 2015, 1,773 patients died from melanoma in France.[1] These deaths are due to melanoma recurrence and the development of metastases. Patients with stage III melanoma have a rather heterogeneous prognosis. The eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for cutaneous melanoma has been implemented nationwide in the United States on January 1, 2018. Based on the analysis of a large international melanoma database, the new staging system has allowed improving staging and prognostication, risk stratification and selection of patients for clinical trials.[2] According to the AJCC classification, the 5-year survival of stage IIIA, stage IIIB, stage IIIC and stage IIID melanoma patients is 93%, 83%, 69% and 32%, respectively. This classification takes into account known risk factors for melanoma locoregional recurrence, such as the number of invaded lymph nodes, Breslow thickness and the presence of ulceration of primary melanoma, as well as the presence of in-transit, satellite and/or microsatellite metastases. In the literature, other risk factors for melanoma locoregional recurrence have been described, including an invaded lymph node ≥3 cm and capsular effraction.

Recently, risk factors for melanoma other than physical characteristics, immunodeficiency and a family or personal history of melanoma have been identified, including hyperglycemia or high blood pressure (HBP) that have been associated with an increased risk of developing and dying from melanoma in women.[3, 4]

Overweight (i.e., a body mass index [BMI] ≥25 kg/m²) and obesity (i.e., a BMI ≥30 kg/m²) are currently a major public health issue, accounting for 20% of cancers and for about half of deaths from cancer in women over 50.[5] An increased BMI has been shown to be associated with melanoma occurrence in men [6] and with an increased Breslow thickness upon diagnosis.[7] These results are supported by experimental studies suggesting that chemokines, adipokines or oxidative stress could induce lymph node angiogenesis and tumor cell proliferation and migration in obese patients.[8–13]

The aim of this retrospective study was to investigate the association between BMI and the clinical outcomes, recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) in patients with resected stage III melanoma.

Materiel and methods

Patients

Patients with histologically confirmed stage III melanoma, according to the AJCC classification, were selected from the Research and Clinical Investigation on Melanoma (RIC-Mel) database, a French prospective cohort of melanoma patients. The RIC-Mel database has been approved on February 9, 2012 (no. 12.108) by the independent ethics committee of Nantes and authorized by the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2012- 259) on May 28, 2012. All patients who underwent therapeutic lymph node dissection (TLND) between March 1998 and August 2018 at Nantes University Hospital, France were included. Consent was obtained from all patients.

Clinical assessment.

All data were collected retrospectively from patients' medical records. The following physical characteristics and demographics were collected: age at the time of TLND, gender, height and weight at the time of TLND and atypical naevus syndrome. The BMI was calculated, and patients were classified as overweight or obese (BMI ≥25 kg/m²), or normal or underweight (BMI <25 kg/m²). Data taken into account to calculate the Self-Assessment of Melanoma risk Score (SAMscore) were recorded (skin phototype, number of nevi on the arms, severe sunburn in childhood, having lived before the age of 20 in a country with a high level of sunshine for more than a year, a personal or family history of melanoma). This score is validated to identify and screen patients with high risk of melanoma development[14]. Patients' history and treatment at the time of TLND were collected (diabetes, HBP, dyslipidemia, use of statins and metformin). Primary melanoma features (histological type, Breslow thickness, presence of ulceration, location, mutational status and AJCC stage at the time of TLND) and details of lymph node dissection (date, number of invaded lymph nodes, capsular effraction, and presence of an invaded lymph node ≥3 cm) were collected. The type and duration of adjuvant treatment were also recorded. Finally, the lactate dehydrogenase (LDH) level and patient outcomes (recurrence and death) were collected. Recurrence was confirmed based on histological or unequivocal radiological evidence.

Statistical analysis

The characteristics of the whole cohort are presented using descriptive variables.
Continuous variables are expressed as a median [range] and were compared using a Mann–Whitney U test. Categorical variables were compared using Fisher's exact tests. The PFS and OS values across the subgroups were compared using log-rank test. Multivariate analyses used a Cox regression to take into account the others prognosis factors for RFS or OS.

Results

Patients

Patients' characteristics are shown in table 1. Two hundred and twenty stage III melanoma patients who underwent TLND with a median age of 59.8 [20-91] years were included. There was a male predominance (61.4%). The median BMI was 25.4 [16.8-49] kg/m², 129 patients (58.6%) had a BMI ≥25 kg/m² of whom 39 (17.7%) had a BMI ≥30 kg/m². According to the 8th edition of the AJCC classification, 41.8%, 56.4% and 1.8% of patients had a stage IIIB, stage IIIC and stage IIID melanoma, respectively. One hundred and thirty patients (59.1%) received an adjuvant therapy: Among these one hundred and thirty patients, 106 (81.5%) patients treated with interferon alpha (IFN), 20 (15.4%) patients by immune check point inhibitor (ICI) (18 Nivolumab and 2 Ipilimumab) and the 4 remaining patients treated with targeted therapy (TT). The median follow-up duration was 46 [11-281] months. The median RFS was 6 [0-236] months and the median OS was 26 [0-274] months.

Clinical characteristics according to the BMI.

Clinicopathological variables are shown in Table 1 according to the BMI (< or ≥25 kg/m²). There were no significant differences between overweight/obese patients and normal weight/underweight patients in known risk factors for recurrence. Indeed, a median number of 2 positive lymph nodes were resected in each group (p=0.59), a capsular effraction was noted in 56 (43.4%) overweight/obese patients *versus* 41 (45%) normal weight/underweight patients (p=0.89), and 63 (48.8%) overweight/obese patients *versus* 37 (40.7%) normal weight/underweight patients had an invaded lymph node ≥3 cm (p=0.27).
Overweight/obese patients were significantly older at the time of TLND (median age: 62.7 [25-91] years *versus* 55.7 [20-87] years, p=0.002) and had a higher cardiovascular risk. Twenty-one (16.3%) overweight/obese patients *versus* 3 (3.3%) normal weight/underweight

patients had diabetes (p=0.002), 64 (49.6%) overweight/obese patients *versus* 20 (22%) normal weight/underweight patients had HBP (p <0.001), and 33 (25.6%) overweight/obese patients *versus* 12 (13.2%) normal weight/underweight patients had a history of dyslipidemia (p=0.028). Obese/overweight patients were significantly more often treated with metformin at the time of TLND: 15 (11.6%) overweight/obese patients *versus* 3 (3.3%) normal weight/underweight patients (p=0.043).

No significant difference in the type of adjuvant treatment received was noted but obese/overweight patients were treated significantly longer than normal weight/underweight patients (median: 337 [9-580] days *versus* 175 [11-575] days, respectively, p=0.042).

Recurrence-free survival

A recurrence rate of 52.7% and 68.1% was found in obese/overweight and normal weight/underweight patients, respectively (p=0.009, log-rank test). A BMI ≥25 kg/m² was associated with a decrease by 64.8% (43.97%-95.45%, p=0.028) of the risk of recurrence.
In the univariate analysis, the following factors were significantly associated with the RFS: a BMI ≥25 kg/m², having an acral lentiginous melanoma, the presence of ulceration of primary melanoma, the number of positive lymph nodes and a capsular effraction (Table 2). In patients with acral lentiginous melanoma, the risk of recurrence was increased by 2.89 (1.60-5.22; p <0.001). The prognostic significance of the number of lymph nodes modelled as a continuous variable showed an increase by 7% (1.01-1.14; p=0.047) in the risk of recurrence for each additional positive lymph node.
The multivariate analysis (Cox regression) identified the following independent prognostic factors for RFS: a BMI ≥25 kg/m², having an acral lentiginous melanoma, a capsular effraction and the number of positive lymph nodes. The Kaplan–Meier survival curves for RFS stratified according to the BMI (< and ≥25 kg/m²) are shown in Fig. 1.
A capsular effraction was significantly associated with an increase by 1.77 (1.18-2.65; p=0.005) in the risk of recurrence. No significant association was found between the risk of recurrence and the use of adjuvant therapy, the medical history of the patient and the use of concomitant treatments.

Subgroups analyses,
In patients treated with IFN or ICI, BMI≥25kg/m² wasn't significantly associated with a longer recurrence free survival (HR=0.73 [0.42-1.27], p=0.2659 and HR=0.37 ([0.086-1.61],

p=0.57621 respectively). In patients without adjuvant treatment, BMI≥25 kg/m² significantly decreases the recurrence risk (HR= 0.56 [0.318-0.995], p=0.048.) (Supplementary fig S1)
In females, BMI≥25kg/m² remained significantly associated with longer RFS (HZ=0.395 [0.21-0.74] P=0.00406). BMI≥25kg/m² in females was associated with a recurrence risk divided by 2.59. In males, no significant statistical association was found (p=0.4349). (Supplementary fig S2)
It appears that BMI≥25kg/m² remained a protective factor of recurrence (p=0.00447), with a recurrence risk divided by 2.19, only in patient older than 65 years old. (Supplementary fig S3)

Overall survival

In the univariate analysis, a BMI ≥25 kg/m^2 was identified as a protective factor for OS but without reaching statistical significance (HR=0.76 [0.44-1.29], p=0.31309). The following clinicopathological factors were significantly associated with OS: having an acral lentiginous melanoma, a capsular effraction, the number of positive lymph nodes, the use of adjuvant therapy and a LDH level > upper limits of normal (ULN) (Table 3). The Kaplan–Meier survival curves for OS according to the BMI (< and ≥25 kg/m^2) are shown in Fig. 2.

In the multivariate Cox regression analysis, the following independent prognostic factors for OS were identified: having an acral lentiginous melanoma, a capsular effraction, the number of positive lymph nodes and a LDH level >ULN. The prognostic significance of the number of lymph nodes modelled as a continuous variable showed an increase by 9% (1.01 -1.17; p=0.018) in the risk of mortality for each additional positive lymph node. Similarly, a capsular effraction and a LDH level >ULN were respectively associated with an increase by 1.96 (1.12- 3.43; p=0.018) and by 2.58 (1.14- 5.88; p=0.02364) in the risk of mortality.

In subgroups analysis,

In patient treated with IFN, we didn’t observe a statically significant OS benefit in the overweight/obese patient compared with those with a normal BMI (p=0.3347). But in patients without adjuvant therapy, BMI≥25kg/m² was significantly associated with prolonged overall survival (HZ =0.493 [0.26-0.95]); p=0.03413) (supplementary fig S4). No significant association was found between BMI≥25kg/m² and OS, in females or males (p=0.2151 and p=0.6179 respectively). Likewise, in patient under or above 65 years old, BMI>25 wasn’t

significantly associated with prolonged OS (p=0.2889 and p=0.0744, respectively) (supplementary figS5 and S6).

Discussion

The incidence of melanoma has increased in recent years and stage III melanoma patients have a rather heterogeneous prognosis. To optimize melanoma management, prognostic factors need to be identified. Some are already well known such as the Breslow Index, the presence of ulceration, the number of invaded lymph nodes or extracapsular invasion. Our study showed that a BMI≥25 kg/m² was significantly associated with an increased recurrence-free survival (RFS) in both univariate and multivariate analyses. However, obesity was not significantly associated with longer OS.

While an association between stage III melanoma and the BMI has never been investigated, many studies have assessed the relationship between obesity and melanoma incidence, but their results are divergent. Five studies found no association between a BMI ≥25kg/m² and melanoma[5, 12, 15–17] whereas 8 other studies showed that overweight and obese patients were at increased risk of developing melanoma.[18–25] Furthermore, Skowron *et al*. reported that obesity was an independent clinical risk factor for thick primary cutaneous melanoma.[7] In addition, in stage I/II melanoma, Fang *et al*.[26] found that overweight patients tended to have a higher risk of disease recurrence and mortality. These risks were significantly increased in obese patients ($p < 0.05$).[26]

This association is supported by several pathophysiological explanations. In 2015, Renehan *et al*.[6] conducted a literature review to identify pathophysiological changes related to obesity that could explain its association with different types of cancer. Three hormonal mechanisms have been proposed: sexual hormone metabolism, insulin and IGF1 signalling, and the physiopathology of adipokines and their role in inflammation. The most studied adipokines are adiponectin which has an anti-inflammatory activity and leptin which is proinflammatory. It has been shown that leptin levels correlate positively with BMI, in contrast to adiponectin, which is produced by visceral fat and is lower in obese patients. [11] In 2007, Mantzoros *et al*. showed a protective role of adiponectin on melanoma development .[27] Recently, Kovacs *et al*[28] have conducted a review on the role of adipokines in dermatological disorders. This study showed that serum leptin levels were positively correlated with melanoma risk and that leptin acts as an angiogenic and mitogenic factor promoting melanoma growth. Other adipokines such as serpin 1, resistin, apelin and visfatin may also enhance melanoma cell proliferation,

accelerate tumor growth and trigger adaptative responses through an insulin receptor-independent pathway.[28]

Furthermore, obesity is associated with chronic inflammation through increased release of proinflammatory cytokines such as CRP, TNF, IL-6 and IL-1β[29,30] promoting carcinogenesis and altering the standard immune response.[31] Regarding CRP, Fang *et al*.[30] found a correlation between high CRP levels and decreased OS in melanoma patients, as well as a lower PFS, in stage I/II melanoma patients.

Association between BMI and outcomes of stage IV melanoma patients has been investigated in 10 studies[32–41]. Two had a prospective design[35,40] and eight had a retrospective design.

Regarding the response to treatment, a BMI ≥25 kg/m² has been shown to significantly increase the likelihood of having a complete and partial response to TT or ICI at 6 months. In the subgroup analysis, overweight was associated with a better response to TT at 6 months but not to ICI.[36] In a retrospective study of 76 patients treated with ipilimumab, the response rate was significantly higher in overweight/obese patients ($p=0.024$, $\chi 2$ test).[33] Moreover, McQuade *et al*. in 2018[32] were the first to highlight that, compared to a normal BMI, obesity was associated with improved OS and PFS in metastatic melanoma patients treated with TT or ICI. The association was stronger in men.

These findings have then been confirmed by Cortinelli *et al*.[39] in 183 metastatic melanoma patients treated with ICI. The mean time to treatment failure, PFS and OS were significantly longer in overweight/obese patients than in patients with a BMI <25 kg/m².[39] In Naik *et al*. study, the BMI was only associated with longer OS and PFS in overweight/class-I obese patients (BMI between 25 and <35 kg/m^2) treated with ICI.[34] To better characterize the relationship between obesity and melanoma patients' outcomes, Martini *et al*. have conducted a study in 90 cancer patients treated with immunotherapy classified into three groups according to the BMI, subcutaneous fat index (SFI) and intermuscular fat index (IFI).[38] This study has shown that an increase in SFI and a decrease in IFI were associated with improved survival in these patients. Furthermore, an increased BMI has been found to be significantly associated with prolonged OS and PFS. It should be noted that the white adipose tissue represents a memory T-cell reservoir for immune regulation.[42] Since adipose tissue interacts with the immune system and the efficacy of ICIs depends on the host immune system, it is likely that the amount and types of fat may affect the clinical response of patients to ICIs. However, four other studies have failed to identify any significant association between OS,

PFS and BMI in stage IV melanoma patients treated with immunotherapy.[35,37,40,41]. Di Filippo *et al.* published recently a study with a large number of patient (n = 1214) in which he stratified by treatment, sex and age and found no correlation with BMI. [41]

This controversial association between the BMI and cancer has led to the use of the term 'obesity paradox' which corresponds to a better prognosis and OS in overweight or class-I obese patients in contrast to class ≥III obese patients for whom the prognosis is poorer.[43] This phenomenon can also be defined by the fact that obesity is a risk factor for cancer development but may nevertheless be an advantage in terms of outcomes such as response to treatment or OS.[44]

For some authors this obesity paradox could partly be explained by statistical biases such as detection or stratification bias, heterogeneity of cancers types or unmeasured confounders[44]. The use of BMI, especially when collected only once in the patient follow up, which is a poor proxy for adiposity and does not distinguish muscle from adipose tissue, could explain the heterogeneity of results.[41,45]

In our study, the BMI was significantly associated with longer RFS only in women. We know that women usually present with a higher fat mass percentage than men (22 to 25% vs 12 to 15%). Beside as described above BMI cannot differentiate lean muscle from adipose tissue nor describe adipose tissue distribution. Furthermore, previous studies have demonstrated that subcutaneous fat is protective and visceral and intermuscular fat is detrimental in cancer patients.[45,46] Thus, we might hypothesise that the higher subcutaneous fat proportion in overweight women explains the advantage in terms of outcomes.

Interestingly, we also found that being overweight conferred an advantage in recurrence-free survival in patients over 65 years old. This could also be explained by a classification bias related to the fact that BMI poorly reflects the amount of skeletal muscle mass and fat mass. Sabel *et a*l. established that sarcopenia was associated with decreased disease-free survival and distant disease-free survival in stage III melanoma patients[47]. Thus, our result might be due to a higher skeletal muscle mass in overweight elderly patient than in normal or low weight elderly patient.

Regarding the primary endpoint, we showed a longer RFS in overweight/obese patients, but we also found a significant difference in adjuvant therapy duration between overweight/obese and normal weight/underweight patients. Although being treated with adjuvant therapy

appeared to protect against recurrence in the univariate analysis, this result was not confirmed in the multivariate analysis, but we could hypothesize that the longer duration of adjuvant treatment in overweight/obese patients could contribute to the longer RFS in these patients. However in subgroups analysis, BMI≥25kg/m² was only associated with a decreased risk of recurrence in patient without adjuvant therapy.

On the other hand, we noted a significantly higher proportion of diabetic patients treated with metformin in the overweight/obese group which could explain the trend towards better outcomes in this group. In addition, both diabetes and obesity are signs of metabolic syndrome.

Recent studies have focused on metformin and melanoma patients' outcomes. Urbonas *et al*. have shown that melanoma patients with type 2 diabetes treated with metformin were at lower risk of melanoma-specific mortality compared to non-diabetic patients.[48]

The pathophysiological mechanism proposed in the literature is that metformin could significantly inhibit melanoma cell motility and growth by inducing cell cycle arrest at the G2/M phase and promoting cell apoptosis through modulation of microARN expression.[49] In an experimental mouse model, Tian *et al*. found that metformin could inhibit melanoma cell proliferation and induce their apoptosis probably by modulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.[50] However, in 2021, the latest meta-analyzes of randomized controlled and cohort studies have failed to show any statistically significant association between metformin use and skin cancer risk.[51]

Regarding the limitations of our study, we can point out that half of the patients received adjuvant therapy and most often IFN which was frequently used as adjuvant therapy during our cohort development period. Nowadays, TT or ICI are the main adjuvant treatment of stage III resected melanoma. Nevertheless, it is important to note that the BMI is not significantly different between patients who received or not an adjuvant treatment. Another limit of our study is the limited number of patients in his retrospective design. Furthermore, the results of subgroup analysis should be interpreted with caution. Indeed, by decreasing the statistic power and increasing the alpha risk, this type of analysis may reveal associations related to chance, even if univariate and multivariate analysis were performed by adjusting with all complete variables. The fact that BMI was analysed at only one time point, when the lymph node was removed, is also a limitation. Further study should include longitudinal BMI assessments.

In conclusion, we showed that overweight and obesity are independent protective prognostic factors for RFS in stage III melanoma patients. Moreover, obesity could improve the OS, at least up to 50 months, however, these results need to be confirmed in a prospective study of stage III melanoma patients treated with actual TT and ICI .In addition, these studies should consider the use of BMI in combination with a more accurate method to assess whole body distribution.

Acknowledgements

Financial support: None

Conflicts of Interest: None

References:

1. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. Ann Dermatol Venereol. 2019; 146(3):204-14.

2. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018; 18(8):775-84.

3. Nagel G, Bjørge T, Stocks T, Manjer J, Hallmans G, Edlinger M, et al. Metabolic risk factors and skin cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Metabolic risk factors and skin cancer. Br J Dermatol. 2012; 167(1):59-67.

4. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. Diabetes Care. 2007; 30(3):561-7.

5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348(17):1625-38.

6. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer. 2015; 15(8):484-98.

7. Skowron F, Bérard F, Balme B, Maucort-Boulch D. Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(2):262-9.

8. Malvi P, Chaube B, Pandey V, Vijayakumar MV, Boreddy PR, Mohammad N, et al. Obesity induced rapid melanoma progression is reversed by orlistat treatment and dietary intervention: Role of adipokines. Mol Oncol. 2015; 9(3):689-703.

9. Jung JI, Cho HJ, Jung YJ, Kwon SH, Her S, Choi SS, et al. High-fat diet-induced obesity increases lymphangiogenesis and lymph node metastasis in the B16F10 melanoma allograft model: Roles of adipocytes and M2-macrophages: High-fat diet, lymphangiogenesis and lymph node metastasis. Int J Cancer. 2015; 136(2):258-70.

10. Coelho P, Silva L, Faria I, Vieria M, Monteiro A, Pinto G, et al. Adipocyte Secretome Increases Radioresistance of Malignant Melanocytes by Improving Cell Survival and Decreasing Oxidative Status. Radiat Res. 2017; 187(5):581-8.

11. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: Role of leptin. Cancer Biol Ther. 2009; 8(19):1871-9.

12. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. Ann Oncol. 2008; 19(2):384-9.

13. Pandey V, Vijayakumar MV, Ajay AK, Malvi P, Bhat MK. Diet-induced obesity increases melanoma progression: Involvement of Cav-1 and FASN. Int J Cancer. 2012; 130(3):497-508.

14. Quereux G, Lequeux Y, Cary M, Jumbou O, Rat C, Nguyen JM, et al. Intérêt du SAMScore dans le dépistage du mélanome. Ann Dermatol Vénéréologie. 2011; 138(12):A105.

15. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. Cancer Causes Control CCC. 2003; 14(9):847-57.

16. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ, Blackwell JB, Cumming FJ, English DR, et al. The Causes of Malignant Melanoma: Results from the West Australian Lions Melanoma Research Project. In: Gallagher RP, éditeur. Epidemiology of Malignant Melanoma. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986. p. 18-37.

17. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ. 2007; 335(7630):1134.

18. Thune I, Olsen A, Albrektsen G, Tretli S. Cutaneous malignant melanoma: Association with height, weight and body-surface area. A prospective study in Norway. Int J Cancer. 1993; 55(4):555-61.

19. Kirkpatrick CS, White E, Lee JAH. Case-Control Study of Malignant Melanoma in Washington State. Am J Epidemiol. 1994; 139(9):869-80.

20. Shors AR, Solomon C, McTiernan A, White E. melanoma risk in relation to heigh, weight, and exercise. Cancer Causes Control. 2001; 12(7):599-606.

21. Gallus S, Naldi L, Martin L, Martinelli M. Anthropometric measures and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study from Italy: Melanoma Res. 2006 ;16(1):83-7.

22. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, Boffetta P, Håkansson N, Adami J. The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. Br J Dermatol. 2007; 156(1):99-105.

23. Dennis LK, Lowe JB, Lynch CF, Alavanja MCR. Cutaneous Melanoma and Obesity in the Agricultural Health Study. Ann Epidemiol. 2008; 18(3):214-21.

24. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami HO, Ekbom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case–control studies. Eur J Cancer 2013; 49(3):642-57.

25. De Giorgi V, Gori A, Savarese I, D'Errico A, Scarfì F, Papi F, et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case–control study. J Cancer Res Clin Oncol. 2017; 143(7):1191-7.

26. Fang S, Wang Y, Dang Y, Gagel A, Ross MI, Gershenwald JE, et al. Association between Body Mass Index, C-Reactive Protein Levels, and Melanoma Patient Outcomes. J Invest Dermatol.2017; 137(8):1792-5.

27. Mantzoros CS, Trakatelli M, Gogas H, Dessypris N, Stratigos A, Chrousos GP, et al. Circulating adiponectin levels in relation to melanoma: A case–control study. Eur J Cancer. 2007; 43(9):1430-6.

28. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21(23):E9048.

29. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci AMS. 2017; 13(4):851-63.

30. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. J Clin Oncol. 2015; 33(12):1389-96.

31. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. Adv Nutr. 2016; 7(1):66-75.

32. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. The association of BMI and outcomes in metastatic melanoma: A retrospective, multicohort analysis of patients treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy. Lancet Oncol. 2018; 19(3):310-22.

33. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, Wolf I, Rainer BM, Schulter G, et al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multi-centre study. Haass NK, éditeur. PLOS ONE. 2018; 13(10):e0204729.

34. Naik GS, Waikar SS, Johnson AEW, Buchbinder EI, Haq R, Hodi FS, et al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. J Immunother Cancer. 2019; 7(1):89.

35. Donnelly D, Bajaj S, Yu J, Hsu M, Balar A, Pavlick A, et al. The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. J Immunother Cancer. 2019; 7(1):222.

36. Marsan F, Nguyen JM, Varey E, Fronteau C, Khammari A, Dreno B. BMI and response to systemic treatment in melanoma metastatic patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2020;

37. Young AC, Quach HT, Song H, Davis EJ, Moslehi JJ, Ye F, et al. Impact of body composition on outcomes from anti-PD1 +/− anti-CTLA-4 treatment in melanoma. J Immunother Cancer. 2020; 8(2).

38. Martini DJ, Kline MR, Liu Y, Shabto JM, Williams MA, Khan AI, et al. Adiposity may predict survival in patients with advanced stage cancer treated with immunotherapy in phase 1 clinical trials. Cancer. 2020, 126(3):575-82.

39. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. J Immunother Cancer .2019; 7. (1):57

40. Rutkowski P, Indini A, De Luca M, Merelli B, Mariuk-Jarema A, Teterycz P, et al. Body mass index (BMI) and outcome of metastatic melanoma patients receiving targeted therapy and immunotherapy: a multicenter international retrospective study. J Immunother Cancer. 2020; 8(2).

41. Di Filippo Y, Dalle S, Mortier L, Dereure O, Dalac S, Dutriaux C, et al. Relevance of body mass index as a predictor of systemic therapy outcomes in metastatic melanoma: analysis of the MelBase French cohort data☆. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2021; 32(4):542-51.

42. Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, Collins N, Dzutsev A, Shaik J, et al. White Adipose Tissue Is a Reservoir for Memory T Cells and Promotes Protective Memory Responses to Infection. Immunity. 2017; 47(6):1154-1168.e6.

43. Hayes AJ, Larkin J. BMI and outcomes in melanoma: more evidence for the obesity paradox. Lancet Oncol. 2018;19(3):269-70.

44. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. Curr Oncol Rep. 2016;18(9):56.

45. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH. The Importance of Body Composition in Explaining the Overweight Paradox in Cancer—Counterpoint. Cancer Res. 2018; 78(8):1906-12.

46. Ebadi M, Martin L, Ghosh S, Field CJ, Lehner R, Baracos VE, et al. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. Br J Cancer 2017;117(1):148-55.

47. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a Prognostic Factor among Patients with Stage III Melanoma. Ann Surg Oncol.2011, 18(13):3579-85.

48. Urbonas V, Rutenberge J, Patasius A, Dulskas A, Burokiene N, Smailyte G. The impact of metformin on survival in patients with melanoma-national cohort study. Ann Epidemiol. 2020;52:23-5.

49. Tseng HW, Li SC, Tsai KW. Metformin Treatment Suppresses Melanoma Cell Growth and Motility Through Modulation of microRNA Expression. Cancers. 2019; 11(2).

50. Tian Y, Zhao L. Metformin induces apoptosis of melanoma B16 cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2020; 25(4):2066-70.

51. Chang MS, Hartman RI, Xue J, Giovannucci EL, Nan H, Yang K. Risk of Skin Cancer Associated with Metformin Use: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Cancer Prev Res Phila Pa. 2021; 14(1):77-84.

Figures and Tables

Table 1: Clinicopathological factors for the whole cohort and according to the BMI. Bold text indicates factors for which statistical significance was reached.

Clinicopathological factors	All patients (N=220) N %	BMI <25 kg/m^2 (n= 91) N (%)	BMI ≥25 kg/m^2 (n=129) N (%)	P value
Age at the time of lymph node resection, years, **median (range)**	59.8 (20-91)	**55.7 (20-87)**	**62.7 (25-91)**	**0.002**
Gender, n (%)				0.67
Male	135 (61.4)	54 (59.3)	81 (62.8)	
Female	85 (38.6)	37 (40.7)	48 (37.2)	
Weight, kg, median (range)	74.5 (42-124)	**65 (42-83)**	**82 (55-124)**	**<0.001**
Height, m, median (range)	1.69 (1.44-1.91)	1.7 (1.44-1.91)	1.69 (1.47-1.91)	0.76
BMI, kg/m^2, median (range)	25.4 (16.8-49)	**22.7 (16.8-24.9)**	**28.1 (25-49)**	**<0.001**
Atypical nevus syndrome, n (%)	13 (5.9)	2 (2.2)	11 (8.5)	0.078
Skin phototypes, SAMscore, n (%)				0.239
I	33 (15)	15 (16.4)	18 (13.9)	
II	128 (58.2)	48 (52.7)	81 (62.8)	
≥III	59 (26.8)	29 (31.9)	30 (23.3)	
Number of nevi, SAMscore, n (%)				0.58
<10	67 (30.4)	28 (30.8)	39 (30.2)	
between 10 and 50	98 (44.6)	42 (46.1)	56 (43.4)	
between 50 and 100	48 (21.8)	20 (22)	28 (21.7)	
>100	7 (3.20)	1 (1.1)	6 (4.7)	
History of severe sunburn during childhood, SAMscore, n (%)	92 (41.8)	39 (42.9)	53 (41.1)	0.89
Living before the age of 20 in a country with a high level of sunshine for more than a year, SAMscore, n (%)	30 (13.60)	15 (16.5)	15 (11.6)	0.32
Family history of melanoma, SAMscore, n (%)	19 (8.60)	10 (11)	9 (7)	0.33
Diabetes at the time of lymph node resection, n (%)	24 (10.90)	**3 (3.3)**	**21 (16.3)**	**0.002**
High blood pressure at the time of lymph node resection, n (%)	84 (38.2)	**20 (22)**	**64 (49.6)**	**<0.001**
Dyslipidemia at the time of lymph node resection, n (%)	45 (20.40)	**12 (13.2)**	**33 (25.6)**	**0.028**
Use of statins at the time of lymph node resection, n (%)	40 (18.2)	11 (12.1)	29 (22.5)	0.053
Use of metformin at the time of lymph node resection, n (%)	18 (8.2)	**3 (3.3)**	**15 (11.6)**	**0.043**
Histological type, n (%)				0.14
Superficial spreading melanoma	109 (49.5)	42 (46.1)	67 (51.9)	
Nodular melanoma	68 (30.9)	26 (28.6)	42 (32.6)	
Acral lentiginous melanoma	16 (7.3)	7 (7.7)	9 (7)	
Lentigo maligna melanoma	5 (2.30)	1 (1.1)	4 (3.1)	
Lentiginous mucosal melanoma	3 (1.40)	2 (2.2)	1 (0.8)	
Unknown	19 (8.60)	13 (14.3)	6 (4.6)	
Breslow thickness, mm, median (range)	3.9 (0-26)	2 (0.5-16)	4.5 (0-26)	0.85
Ulceration of primary site, n (%)				0.15
Yes	90 (40.9)	40 (44)	50 (38.8)	
No	108 (49.1)	37 (40.7)	71 (55)	
Unknown	22 (10)	14 (15.3)	8 (6.2)	

Location of primary melanoma, n (%)				0.096
Trunk	58 (26.4)	24 (26.4)	34 (26.3)	
Lower limb	61 (27.7)	23 (25.3)	38 (29.5)	
Upper limb	31 (14.1)	10 (11)	21 (16.3)	
Head and neck	27 (12.3)	10 (11)	17 (13.2)	
Extremity	24 (10.9)	11 (12.1)	13 (10.1)	
Unknown	19 (8.60)	13 (14.2)	6 (4.6)	
BRAF status, n (%)				0.33
Mutant	102 (46.4)	46 (50.5)	56 (43.4)	
NRAS status, n (%)				0.88
Mutant	67 (30.4)	27 (29.7)	41 (31.8)	
AJCC stage, n (%)				0.78
IIIB	92 (41.7)	37 (40.7)	55 (42.6)	
IIIC	124(56.3)	52 (57.1)	72 (55.8)	
IIID	4 (2)	2 (2.2)	2 (1.5)	
Number of invaded lymph nodes, median (range)	2 (1-21)	2 (1-15)	2 (1-21)	0.59
Capsular effraction, n (%)				0.89
Yes	97 (44.1)	41 (45)	56 (43.4)	
No	123 (55.9)	50 (55)	73 (56.6)	
Invaded lymph node ≥3cm, n (%)				0.27
Yes	100 (45.4)	37 (40.7)	63 (48.8)	
No	120 (55.6)	54 (59.3)	66 (51.2)	
Adjuvant therapy, n (%)	130 (59.1)	61 (67)	69 (53.5)	0.928
Interferon	106 (81.50)	49 (80.3)	57 (82.6)	
Immunotherapy	20 (15.40)	10 (16.4)	10 (14..5)	
Targeted therapy	4 (3.10)	2 (3.3)	2 (2.9)	
Duration of adjuvant therapy, days, median (range)	246(9-580)	**175 (11-575)**	**337 (9-580)**	**0.042**
LDH level >ULN, UI/L	18 (8.2)	5 (5.5)	13 (10)	0.32
Disease recurrence, n (%)	130 (59.1)	**62 (68.1)**	**68 (52.7)**	**0.009**
RFS, days, median (range)	196 (13-7202)	**186 (13-1933)**	**201 (17-7202)**	**0.009 (log rank test)**
OS, days, median (range)	810 (13-8357)	786 (154-2442)	840 (13-8357)	0.4 (log rank test)

BMI: body mass index; LDH: lactate dehydrogenase; ULN: upper limits of normal; RFS: recurrence-free survival; OS: overall survival

Table 2: Recurrence-free survival (RFS), univariate and multivariate analyzes of clinicopathological and molecular factors. Bold text indicates factors for which statistical significance was reached.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age	1.00	0.99-1.02	0.49			
Gender Men vs women	1.27	0.89-1.82	0.19			
BMI ≥25 kg/m²	**0.63**	**0.45-0.89**	**0.009**	**0.64**	**0.44-0.94**	**0.024721**
Skin phototypes ≥III vs I/II	0.89	0.54-1.46	0.65			
Atypical nevus syndrome	0.80	0.35-1.81	0.59			
History of severe sunburn during childhood	0.90	0.63-1.28	0.55	1.1	0.75-1.62	0.611208
Number of nevi **≥50**	0.31	0.08-1.30	0.11			
Family history of melanoma	1.19	0.66-2.16	0.56			
Having lived in a country with a high level of sunshine for more than a year	1.40	0.87-2.23	0.16			
Diabetes	0.88	0.49-1.60	0.68			
High blood pressure	0.94	0.66-1.34	0.73			
Dyslipidemia	1.26	0.83-1.92	0.278			
Use of statins	1.09	0.69-1.70	0.72			
Use of metformin	0.89	0.45-1.75	0.735			
Histological type						
Acral lentiginous melanoma	**3.13**	**1.75-5.60**	**0.0001**	**2.89**	**1.60-5.22**	**0.000433**
Lentigo maligna melanoma	1.13	0.35-3.63	0.83			
Lentiginous mucosal melanoma	2.53	0.79-8.14	0.12			
Nodular melanoma	1.41	0.95-2.10	0.09			
Unknown	1.02	0.50-2.06	0.96			
Location of melanoma						
Limbs	1.22	0.61- 2.45	0.569			
Head and neck	1.55	0.70-3.43	0.279			
Trunk	1.14	0.54-2.39	0.729			
Breslow thickness	1.03	0.98-1.08	0.227	1.03	0.97-1.09	0.383022
Ulceration of primary site	**1.45**	**1.01-2.08**	**0.0472**	1.11	0.74-1.66	0.604133
BRAF mutation	0.95	0.67-1.35	0.794			
NRAS mutation	0.82	0.55-1.21	0.324			
AJCC stage: IIIB vs						
IIIC	0.9846	0.69-1.40	0.93	1.19	0.81-1.76	0.370789
IIID	1.4457	0.45-4.63	0.53	2.28	0.49- 10.55	0.293268
Number of invaded lymph nodes	**1.11**	**1.05-1.17**	**0.000198**	**1.07**	**1.01-1.14**	**0.047509**
Capsular effraction	**2.12**	**1.50-3.01**	**0.0000248**	**1.77**	**1.18-2.65**	**0.005466**
Invaded lymph node ≥3 cm	1.20	0.85-1.70	0.293			
Adjuvant therapy	0.77	0.54-1.09	0.141	0.83	0.57-1.23	0.357329
LDH level >ULN	0.99	0.52-1.90	0.986	0.94	0.41-2.19	0.890707

BMI: body mass index; LDH: lactate dehydrogenase; ULN: upper limits of normal

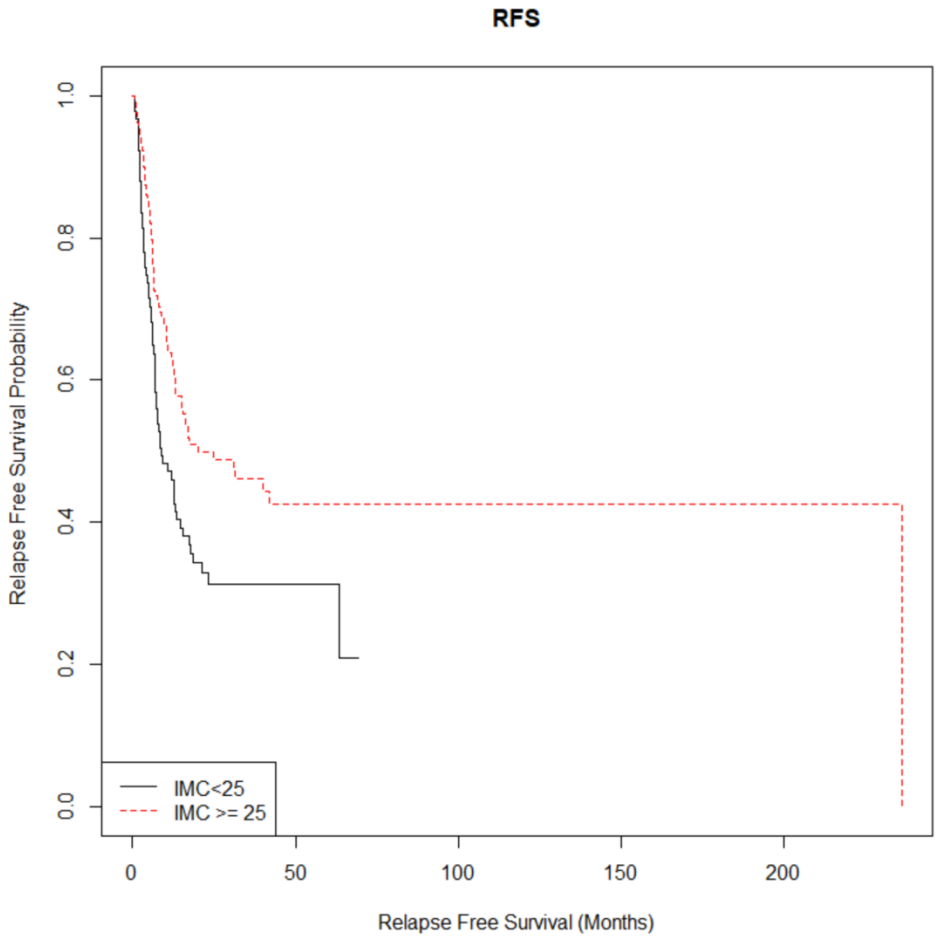
Table 3: Overall Survival (OS), univariate and multivariate analyzes of clinicopathological and molecular factors. Bold text indicates factors for which statistical significance was reached.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age	1.00	0.99-1.02	0.37			
Gender Men vs Women	1.24	0.76-2.02	0.385			
BMI ≥25kg/m²	0.81	0.51-1.30	0.382	0.76	0.44-1.29	0.31309
Skin phototypes ≥III vs I/II	0.75	0.39-1.438	0.391			
Atypical nevus syndrome	1.35	0.54-3.37	0.518			
History of severe sunburn during childhood	0.65	0.40-1.06	0.0842	0.80	0.47-1.36	0.40996
Number of nevi **≥50**	0.29	0.04-2.11	0.219			
Family history of melanoma	0.75	0.30-1.88	0.543			
Having lived in a country with a high level of sunshine for more than a year	1.08	0.55-2.11	0.817			
Diabetes	0.91	0.42-1.98	0.812			
High blood pressure	1.02	0.63-1.64	0.93			
Dyslipidemia	1.16	0.66-2.02	0.608			
Use of statins	1.01	0.55-1.84	0.987			
Use of metformin	0.99	0.43-2.30	0.992			
Histological type						
Acral lentiginous melanoma	**2.77**	**1.40-5.50**	**0.00349**	**2.923**	**1.43- 5.99**	**0.00341**
Lentigo maligna melanoma	0.003	0.001-∞	0.99619			
Lentiginous mucosal melanoma	2.61	0.35-19.45	0.34996			
Nodular melanoma	0.93	0.54-1.62	0.80124			
Unknown	0.97	0.38-2.48	0.94989			
Location of melanoma						
Limbs	1.30	0.52-3.30	0.573			
Head and neck	0.80	0.25-2.54	0.711			
Trunk	0.88	0.32-2.39	0.796			
Breslow thickness	1.06	0.10-1.13	0.058	1.06	0.98-1.14	0.13031
Ulceration of primary site	1.28	0.78-2.10	0.319	0.95	0.55-1.65	0.85998
BRAF mutation	1.15	0.72-1.83	0.555			
NRAS mutation	0.77	0.44-1.33	0.346			
AJCC stage: IIIB vs						
IIIC	0.847	0.53-1.35	0.48	0.92	0.55-1.54	0.76205
IIID	0.001	0.00-NA	0.99	0.001	0.0000-∞	0.99530
Number of invaded lymph nodes	**1.11**	**1.04-1.18**	**0.00119**	**1.09**	**1.01-1.17**	**0.01807**
Capsular effraction	**1.92**	**1.20-3.07**	**0.00635**	**1.96**	**1.12-3.43**	**0.01840**
Invaded lymph node ≥3 cm	1.32	0.83-2.10	0.248			
Adjuvant therapy	**0.60**	**0.38-0.95**	**0.0314**	0.73	0.44-1.23	0.23957
LDH level >ULN	**2.05**	**1.01-4.14**	**0.0455**	**2.58**	**1.14-5.88**	**0.02364**

BMI: body mass index; LDH: lactate dehydrogenase; ULN: upper limits of normal

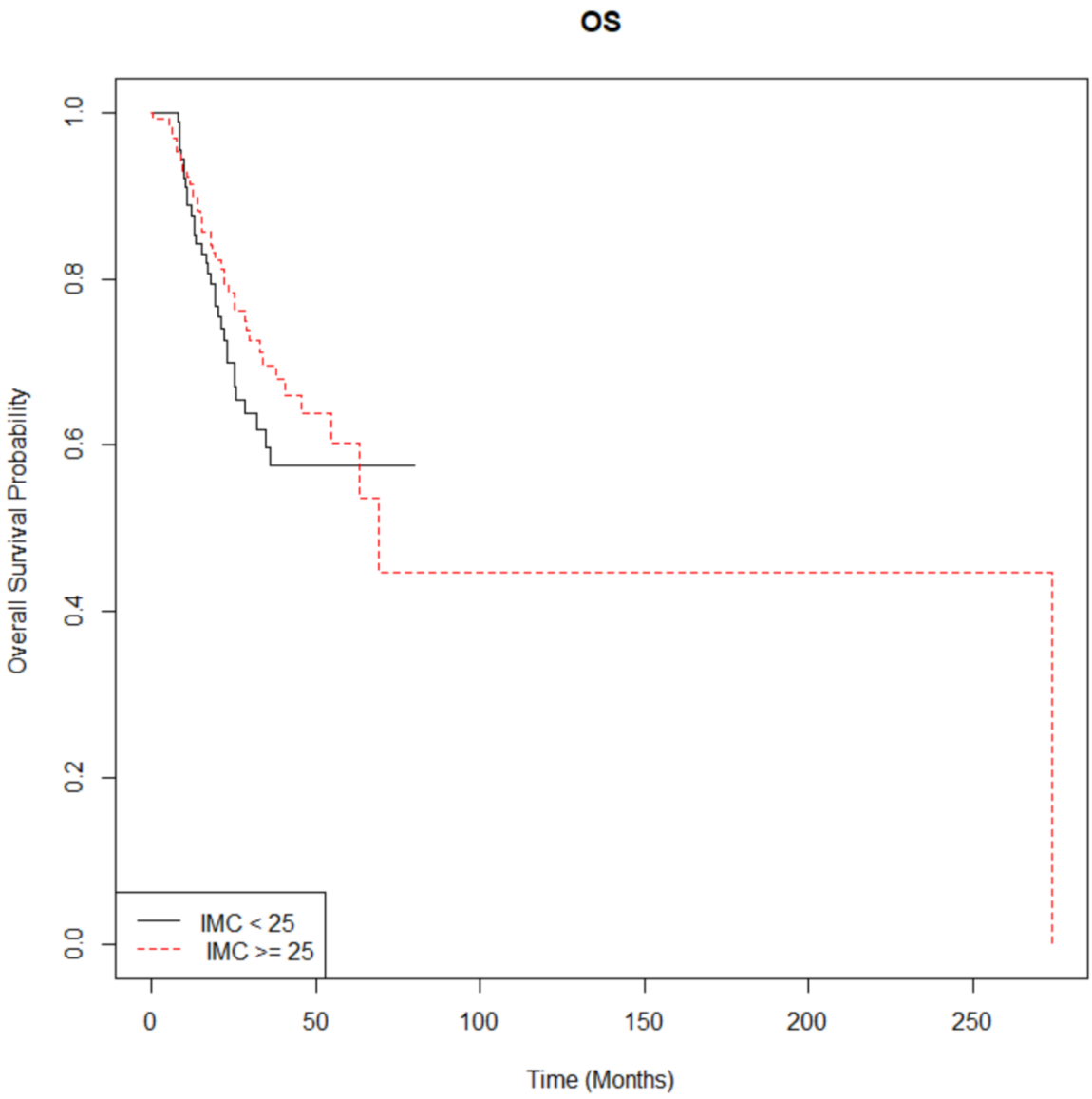
Figure. 1. Kaplan–Meier plot of the recurrence-free survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m^2) in 220 patients with resected stage III melanoma.

.



	Number of patients	Events, n	Median RFS, months	95% CI	p
BMI <25 kg/m²	91	62	8.66	6.95-15.5	0.009
BMI ≥25 kg/m²	129	68	20.07	13.08-NA	0.009

Figure 2. Kaplan–Meier plot of the overall survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m²) in 220 patients with resected stage III melanoma.



	Number of patients	Events, n	Median OS, months	95% CI	p
BMI <25 kg/m²	91	32	NA	34.5-NA	0.4
BMI ≥25 kg/m²	129	40	69	54.7-NA	0.4

Figure S1 : Kaplan–Meier plot of the recurrence-free survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m²).

Recurrence-free survival among (A) interferon cohort, (B) immune checkpoint inhibitors cohort (B) and (C) no adjuvant treatment cohort. BMI, body mass index.

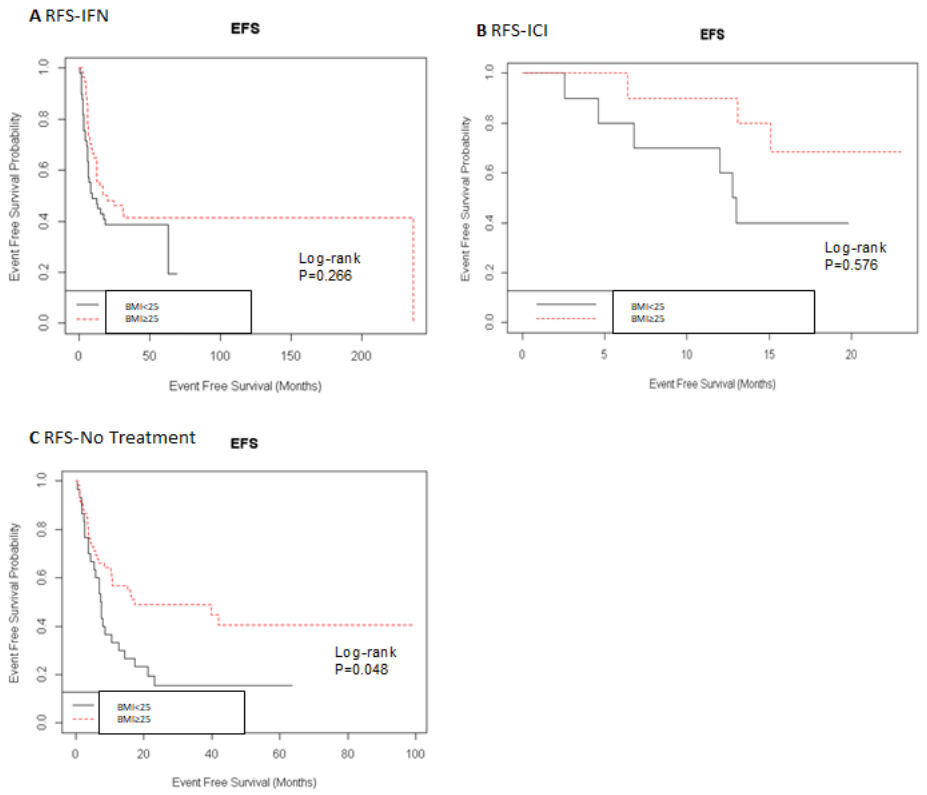


Figure S2. : Kaplan–Meier plot of the recurrence-free survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m²) in male and female subgroups.

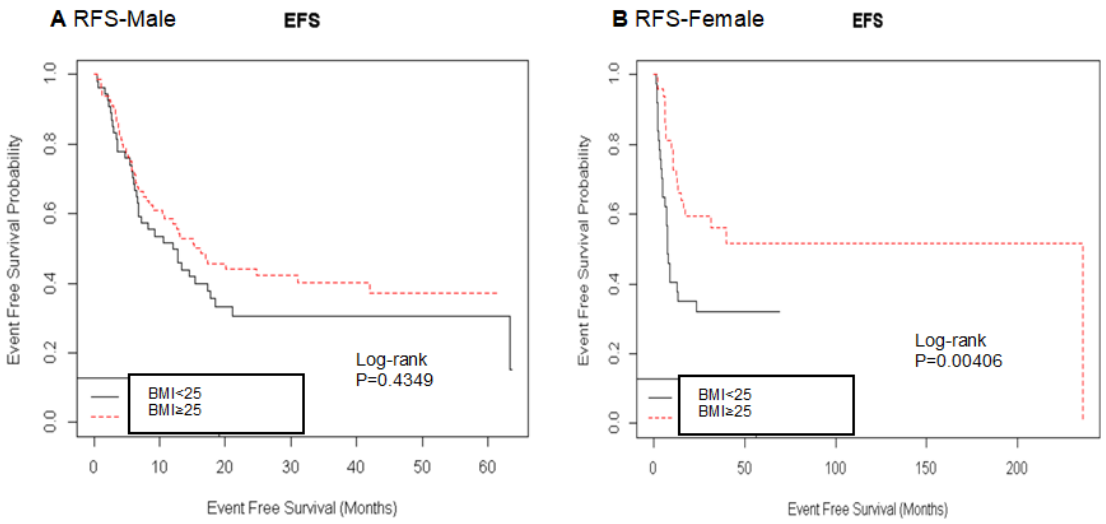


Figure S3: Kaplan–Meier plot of the recurrence-free survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m^2) in <65 and ≥65 years olds patients.

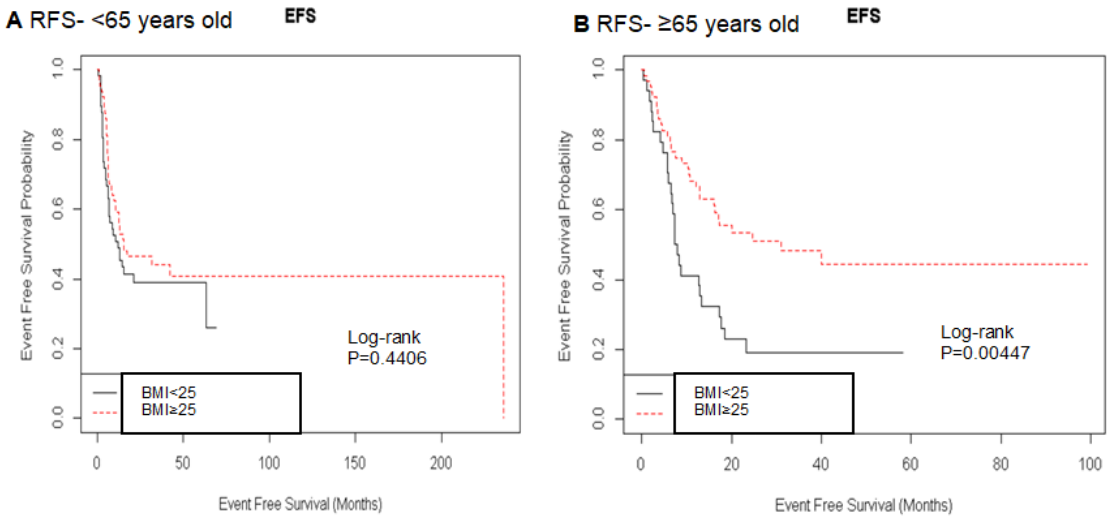


Figure S4 : Kaplan–Meier plot of the overall survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m^2).

Overall survival among (A) interferon cohort, (B) no adjuvant treatment cohort. BMI, body mass index.

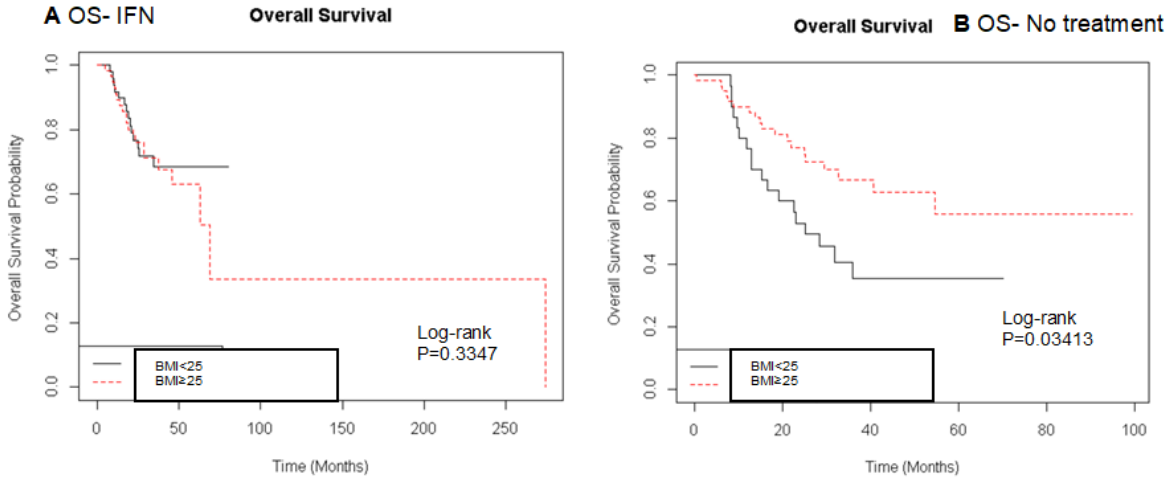


Figure S5: Kaplan–Meier plot of the overall survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m^2) in male and female subgroups.

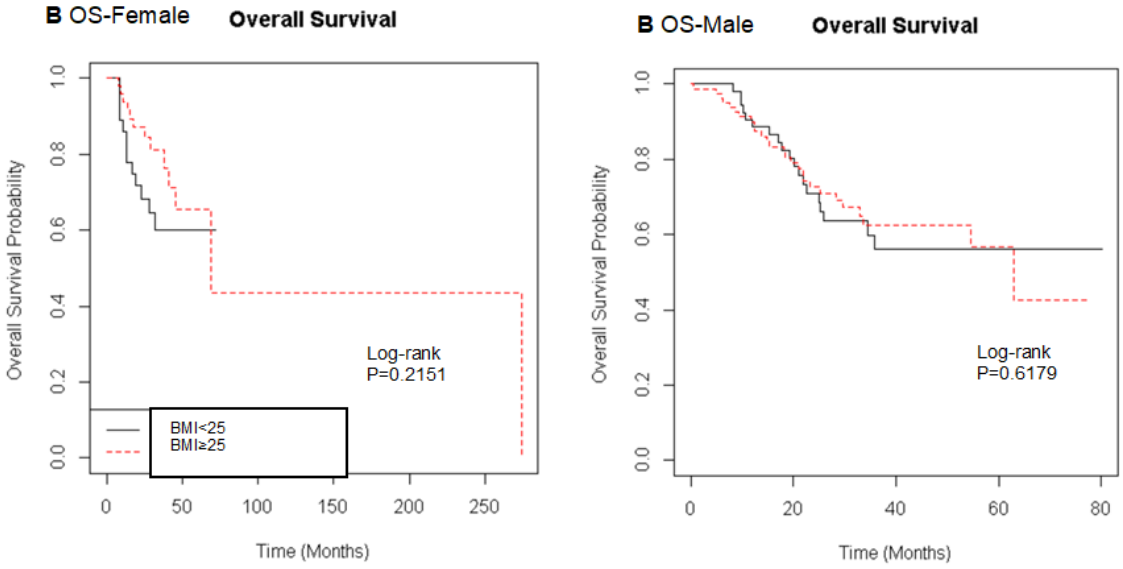
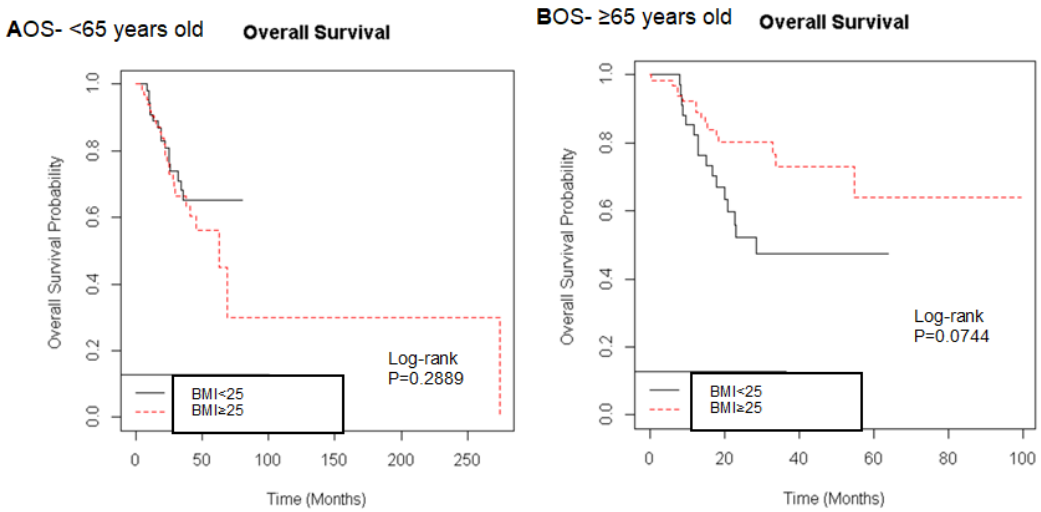


Figure S6: Kaplan–Meier plot of the overall survival according to the BMI (<or ≥25 kg/m^2) in <65 and ≥65 years olds patients.



CONCLUSION

Nous avons mené ici la première étude s'intéressant au lien entre l'IMC et la récidive des patients atteints d'un mélanome localement avancé. Ce travail a permis de mettre en évidence pour la première fois qu'un surpoids ou une obésité, définie par un IMC ≥25 kg/m², était associé à une survie sans récidive prolongée ainsi qu'à une réduction du nombre de récidive. Cet avantage conféré par le surpoids n'était pas confirmé de manière statistiquement significative pour la survie globale même s'il apparaissait une tendance à meilleure survie globale chez les patients en surpoids jusqu'à 50 mois après le curage. Par ailleurs, l'analyse en sous-groupes retrouvait que le surpoids était associé à une survie sans récidive prolongée seulement chez les femmes. Il est bien établi que le rapport masse maigre et masse grasse est différent entre les sexes, et que l'IMC n'est pas un outil fiable pour distinguer ces deux compartiments. Ainsi ce résultat soulève la question d'une imputabilité de la répartition et du sous type de graisse plutôt que du surpoids en tant que tel dans l'avantage pronostic conféré.

Aussi notre travail retrouve des résultats cohérents avec la littérature, en effet le nombre de ganglions envahi ainsi que la présence d'une effraction capsulaire apparaissent comme des facteurs de risque de récidive statistiquement significatif en analyse multivariée.

Les patients avec un IMC ≥25 kg/m² recevaient un traitement adjuvant dont la durée était significativement plus longue que dans le groupe IMC<25 kg/m², cependant le fait de recevoir un traitement adjuvant n'était pas un facteur pronostic indépendant prévenant la récidive. Et d'autre part l'analyse en sous-groupes mettait en évidence un bénéfice sur la survie sans récidive pour les patients en surpoids seulement chez ceux qui ne recevaient pas de traitement adjuvant. L'autre différence significative entre les 2 groupes concernait la prise d'un traitement par metformine, en effet les patients en surpoids était significativement plus diabétique et recevaient ainsi plus souvent un traitement par metformine. Cet avantage en terme de survie sans récidive chez les patients en surpoids pourrait peut être en partie due à cette molécule dont les propriétés anti tumorales ont été décrites à plusieurs reprise dans la littérature.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives de recherches, et la prise en compte de l'IMC dans la réalisation d'études futures sur le pronostic des patients en stade III apparait nécessaire afin de mieux comprendre le phénomène et de confirmer cette donnée.

Il conviendrait également pour ces futures études de collecter, en plus de l'IMC, le sous type et la répartition des graisses en recourant à des techniques plus performantes comme le scanner.

La réalisation de nouvelles études parait d'autant plus nécessaire qu'actuellement les patients atteints d'un mélanome au stade III sont traités de manière adjuvante par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et par thérapies ciblées. Thérapeutiques employées actuellement chez les patients atteints d'un mélanome métastatique, chez qui l'obésité était associée, comme nous l'avons vu précédemment, à une meilleure réponse thérapeutique, une survie sans récidive ainsi qu'une survie globale prolongée.

BIBLIGRAPHIE

1. Institut national du cancer (INCa). Panorama des cancers en France en 2021 [Internet]. 2021 [cité 9 septembre 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf

2. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 12 septembre 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie

3. Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2015;142(1):26-36.

4. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. Diabetes Care [Internet]. 1 mars 2007 [cité 11 nov 2018];30(3):561-7. Disponible sur: ttp://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-0922

5. Nagel G, Bjørge T, Stocks T, Manjer J, Hallmans G, Edlinger M, et al. Metabolic risk factors and skin cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Metabolic risk factors and skin cancer. Br J Dermatol. juill 2012;167(1):59-67.

6. Haute Autorité de Santé. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome

7. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. août 2018;18(8):775-84.

8. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? Ann Surg Oncol. sept 2013;20(9):3089-97.

9. Balch CM, Soong S jaw, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastasis. Ann Surg Oncol. nov 2013;20(12):3961-8.

10. Joosse A, Collette S, Suciu S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juin 2012;30(18):2240-7.

11. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a Prognostic Factor among Patients with Stage III Melanoma. Ann Surg Oncol. déc 2011;18(13):3579-85.

12. Joosse A, Collette S, Suciu S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex Is an Independent Prognostic Indicator for Survival and Relapse/Progression-Free Survival in Metastasized Stage III to IV Melanoma: A Pooled Analysis of Five European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol. juin 2013;31(18):2337-46.

13. Barbour AP, Tang YH, Armour N, Dutton-Regester K, Krause L, Loffler KA, et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: Implications for melanoma staging and adjuvant therapy. Eur J Cancer. oct 2014;50(15):2668-76.

14. Falkenius J, Johansson H, Tuominen R, Frostvik Stolt M, Hansson J, Egyhazi Brage S. Presence of immune cells, low tumor proliferation and wild type BRAF mutation status is associated with a favourable clinical outcome in stage III cutaneous melanoma. BMC Cancer. août 2017; 17.

15. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2016;143(10):629-52.

16. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. avr 2022 ,30; 399(10336):1718-1729.

17. Institut national du cancer (INCa). Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Ref: ETIMMUNO2018. [Internet] juin 2018 [cité 27 sept 2021] I. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport.

18. Funck-Brentano E, Malissen N, Roger A, Lebbé C, Deilhes F, Frénard C, et al. Which adjuvant treatment for patients with BRAFV600-mutant cutaneous melanoma? Ann Dermatol Vénéréologie. sept 2021 ;148(3):145-55.

19. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. nov 2016;375(19):1845-55.

20. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. nov 2017;377(19):1824-35.

21. Long GV, Schadendorf D, Del Vecchio M, et al: Adjuvant therapy with nivolumab combined with ipilimumab vs nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). AACR Annual Meeting 2021. Abstract CT004. Presented April 11, 2021

22. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. mai 2021;22(5):643-54.

23. Tarhini AA. Neoadjuvant therapy for melanoma: a promising therapeutic approach and an ideal platform in drug development. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e535-42.

24. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. Cancer Discov. Dec 2016;6(12):1382-1399.

25. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. Nat Med. Nov 2018;24(11):1649-1654.

26. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. Nat Med. Nov 2018; 24(11):1655-1661.

27. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. nov 2017;377(19):1813-23.

28. Long GV, Saw RPM, Lo S, Nieweg OE, Shannon KF, Gonzalez M, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, $BRAF^{V600}$ mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol. juil 2019;20(7):961-971.

29. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. Fev 2018;19(2):181-193.

30. Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle(Esen).ÉtudeESTEBAN2014-2016 – Chapitre corpulence: stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte, 2017.SantépubliqueFrance-Volet Nutrition 2014-2016;ChapitreCorpulence7.

31. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. août 2014;384(9945):766-81.

32. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. Clin Sci Lond Engl 1979. juin 2016;130(12):943-86.

33. Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. Metabolism. janv 2016;65(1):48-65.

34. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight

and obese people: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. févr 2015;3(2):114-22.

35. Bomberg E, Birch L, Endenburg N, German AJ, Neilson J, Seligman H, et al. The Financial Costs, Behaviour and Psychology of Obesity: A One Health Analysis. J Comp Pathol. mai 2017;156(4):310-25.

36. Nguyen NT, Nguyen XMT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Obes Surg. mars 2011;21(3):351-5.

37. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet Lond Engl. janv 2013;381(9861):153-65.

38. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med. déc 2002;162(22):2557-62.

39. Kompaniyets L. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021 [cité 24 août 2021];70. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7010e4.htm

40. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatol Baltim Md. févr 2010;51(2):679-89.

41. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. Arch Intern Med. avr 2005;165(7):742-8.

42. O'Brien KS, Latner JD, Ebneter D, Hunter JA. Obesity discrimination: the role of physical appearance, personal ideology, and anti-fat prejudice. Int J Obes 2005. mars 2013;37(3):455-60.

43. IARC. Weight Control and Physical Activity.IARCpress. Lyon. 2002. Volume 6

44. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. août 2016;375(8):794-8.

45. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ, Blackwell JB, Cumming FJ, English DR, et al. The Causes of Malignant Melanoma: Results from the West Australian Lions Melanoma Research Project. In: Gallagher RP, éditeur. Epidemiology of Malignant Melanoma [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986. p. 18-37. (Herfarth Ch, Senn HJ, Baum M, Diehl V, von Essen C, Grundmann E, et al. Recent Results in Cancer Research; vol. 102).

46. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. Cancer Causes Control CCC. nov 2003;14(9):847-57.

47. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. août 2004;4(8):579-91.

48. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ. déc 2007;335(7630):1134.

49. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. Ann Oncol. janv 2008;19(2):384-9.

50. Thune I, Olsen A, Albrektsen G, Tretli S. Cutaneous malignant melanoma: Association with height, weight and body-surface area. A prospective study in Norway. Int J Cancer. oct 1993;55(4):555-61.

51. Kirkpatrick CS, White E, Lee JAH. Case-Control Study of Malignant Melanoma in Washington State. Am J Epidemiol. mai 1994;139(9):869-80.

52. Shors AR, Solomon C, McTiernan A, White E. melanome risk in relation to heigh, weight, and exercise. Cancer Causes Control .2001; 12(7):599-606.

53. Gallus S, Naldi L, Martin L, Martinelli M. Anthropometric measures and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study from Italy: Melanoma Res. févr 2006;16(1):83-7.

54. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, Boffetta P, Håkansson N, Adami J. The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. Br J Dermatol. janv 2007;156(1):99-105.

55. Dennis LK, Lowe JB, Lynch CF, Alavanja MCR. Cutaneous Melanoma and Obesity in the Agricultural Health Study. Ann Epidemiol. mars 2008;18(3):214-21.

56. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami HO, Ekbom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case–control studies. Eur J Cancer. févr 2013 ;49(3):642-57.

57. De Giorgi V, Gori A, Savarese I, D'Errico A, Scarfì F, Papi F, et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case–control study. J Cancer Res Clin Oncol. Juill 2017;143(7):1191-7.

58. Skowron F, Bérard F, Balme B, Maucort-Boulch D. Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. févr 2015; 29(2):262-9.

59. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer. août 2015;15(8):484-98.

60. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nat Rev Cancer. déc 2008;8(12):915-28.

61. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. Adv Nutr. janv 2016;7(1):66-75.

62. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: Role of leptin. Cancer Biol Ther. oct 2009;8(19):1871-9.

63. Mantzoros CS, Trakatelli M, Gogas H, Dessypris N, Stratigos A, Chrousos GP, et al. Circulating adiponectin levels in relation to melanoma: A case–control study. Eur J Cancer. juin 2007; 43(9):1430-6.

64. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. nov 2020;21(23):E9048.

65. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. Annu Rev Pathol. mai 2016;11:421-49.

66. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. J Clin Oncol. avr 2015;33(12):1389-96.

67. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, Dunai C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. Nat Med. janv 2019;25(1):141-51.

Vu, le Président du Jury,

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BARTHEL PRENOM : Camille

Titre de Thèse : INDICE DE MASSE CORPORELLE ET RISQUE DE RECIDIVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN MELANOME DE STADE III APRES CURAGE GANGLIONNAIRE

RESUME

L'obésité est un facteur de risque de nombreux cancers tels que l'adénocarcinome du pancréas, du colon ou du sein. L'impact de l'IMC dans les récidives des patients atteints d'un mélanome au stade III n'a pas encore été étudié. L'objectif de l'étude était de déterminer si les facteurs pronostiques du mélanome de stade III s'expriment différemment selon le statut IMC des patients et si le statut IMC lui-même est un facteur pronostique de récidive et de survie du mélanome. Nous avons inclus 220 patients dans notre étude. La majorité d'entre eux était des hommes (61.4%). Selon la 8eme classification AJCC, 41.7% des patients étaient en stade IIIB, 56.3% en stade IIIC et 2% en stade IIID. Plus de la moitié des patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant (59.1%); il s'agissait d'interféron dans 81.5% des cas, d'une immunothérapie dans 15.4% des cas et d'une thérapie ciblée dans 3.1 % des cas. L'IMC médian était de 25.4 kg/m². Les patients avec un IMC≥ 25 kg/m², avaient une survie sans récidive plus longue comparés aux patients avec un IMC<25 kg/m² patients (p =0.09). Un IMC ≥25 kg/m², diminuait le risque de récidive de 64% [0.44-0.94], p=0.025. Aucune association significative n'était retrouvée entre l'IMC et la survie globale. Ainsi nous avons mené la première étude démontrant qu'un IMC élevé était un facteur pronostic indépendant associé à une survie sans récidive prolongée chez les patients atteints d'un mélanome de stade III ganglionnaire. L'obésité devrait être un facteur pronostic à prendre en compte dans la réalisation des études ultérieures concernant les patients de stade III traités en adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée.

MOTS-CLES

IMC, mélanome, survie sans progression, survie globale, stage III