

# NOTE DE CADRAGE

# Microscopie confocale par réflectance pour le diagnostic du mélanome cutané

Validée par le Collège le 15 novembre 2023

Date de la saisine : 23 septembre 2020

Demandeur : Conseil national professionnel de dermatologie-vénéréologie

Service(s): Évaluation des actes professionnels

**Personne(s) chargée(s) du projet** : Nassim BRAHMI (chef de projet), Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service), Cédric CARBONNEIL (chef de service), Suzie DALOUR (assistante)

Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS le 5 avril 2023, le Collège a décidé que ce sujet serait évalué par la méthode générale d'évaluation et examiné, préalablement au passage en Collège, par la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives.

La méthode d'élaboration de cette note de cadrage est présentée en Annexe 1. Le protocole d'évaluation qui y est présenté s'appuie sur les éléments transmis par le demandeur, les données contextuelles, l'examen préliminaire de la littérature synthétique la plus récente, et la position d'un groupe d'experts externes. Ce groupe s'est réuni le 5 juillet 2023, le compte-rendu de cette réunion est présenté en Annexe 2. Les points de vue des parties prenantes ont également été recueillis ; ils sont présentés en Annexe 5<sup>1</sup>.

### 1. Présentation et périmètre

#### 1.1. Demande

Le Conseil national professionnel (CNP) de dermatologie-vénéréologie a déposé en 2020, pour le programme de travail de la HAS de 2023<sup>2</sup>, une demande pour l'évaluation de la microscopie confocale par réflectance pour le diagnostic du mélanome cutané en vue d'apprécier l'opportunité de son remboursement par l'Assurance maladie<sup>3</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Une version préliminaire de la note de cadrage a été adressée au CNP de dermatologie-vénéréologie, au CNP des pathologistes, à Vaincre le mélanome et à la Ligue contre le cancer. Les réponses des CNP sont présentées en Annexe 5 ; Vaincre le mélanome et à la Ligue contre le cancer n'ont pas répondu à la sollicitation de la HAS.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ce décalage s'explique par la réorganisation du programme de travail de la HAS due à la pandémie de COVID-19.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Il s'agit de la troisième demande déposée par le CNP de dermatologie-vénéréologie, pour cet acte, après les demandes déposées en 2014 et en 2015, et qui n'avaient abouti à l'inscription au programme de travail de la HAS.

#### 1.2. Contexte

#### 1.2.1. Le mélanome cutané

Le mélanome cutané est considéré comme le plus grave cancer de la peau. Ce cancer, qui se développe à partir des mélanocytes, apparait dans 80 % des cas sur une peau saine (c'est-à-dire sur une peau sans tâche ni lésion bénigne), il peut également résulter de la transformation maligne d'un nævus (lésion bénigne). Le mélanome cutané est observé dans toutes les catégories d'âge, de l'enfance à un âge avancé, le pic d'incidence se situe à 65 ans ; il représente la 6ème cause de cancer chez la femme et la 8ème chez l'homme parmi les tumeurs solides. En 2018, environ 15 500 nouveaux cas ont été déclarés en France (7 900 hommes et 7 600 femmes), et 1 800 décès des suites d'un mélanome y ont été recensés. Le mélanome représente environ 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus (1, 2, 3, 4, 5). Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle résultant des effets de facteurs environnementaux et génétiques, ainsi que de leurs interactions. Le risque de mélanome cutané est augmenté chez les sujets (3, 5, 6, 7, 8, 9) :

- ayant un phototype cutané de type I ou II, une peau claire, des cheveux roux ou blonds, des yeux de couleur claire, des éphélides, de nombreux grains de beauté (nombre > 40), des nævus atypiques, un nævus congénital géant (de diamètre > 20 mm);
- ayant eu des coups de soleil, quel que soit l'âge auquel ils sont survenus, ou ayant été soumis aux UV artificiels;
- ayant des dommages actiniques ou des antécédents personnels ou familiaux de mélanome cutané.

Quatre principaux sous-types de mélanomes cutanés sont décrits (1, 8, 10, 11) :

- → le mélanome superficiel extensif : ce sous-type de mélanome cutané représente entre 60 à 70 % des cas, il est lié à des coups de soleil importants dans le passé. Il s'étend d'abord horizontalement à la surface de la peau puis en profondeur dans les couches de la peau ;
- → le mélanome de Dubreuilh (ou lentigo maligna): il représente 5 à 10 % des cas de mélanomes cutanés. Ce sous-type de mélanome concerne souvent les zones découvertes (visage, dos des mains) de la personne âgée qui a été constamment exposée au soleil (rôle d'une exposition solaire cumulée contrairement aux autres types de mélanomes qui sont liés à des expositions intenses, brèves et répétées). Son extension est d'abord horizontale, puis verticale. La taille du mélanome de Dubreuilh est souvent plus grande que celle des autres sous-types histologiques de mélanomes cutanés, pouvant atteindre 10 à 15 cm de diamètre;
- → le mélanome nodulaire : il représente entre 5 et 14 % des mélanomes cutanés. Il s'agit du type de mélanome avec la croissance la plus rapide, il s'étend rapidement en profondeur dans les couches de la peau ;
- → le mélanome acrolentigineux se découvre le plus souvent chez les personnes qui ont la peau foncée, Il siège aux extrémités comme son nom l'indique (orteils, doigts, sous unguéal), il peut être difficile à diagnostiquer lorsqu'il est de la même couleur que la peau.

La classification des mélanomes cutanés s'appuie sur la 8ème édition de la stratification AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control*) présentée en Annexe 3 (8, 12, 13).

Le pronostic dépend du stade de découverte. Le pronostic d'un mélanome détecté au stade précoce est bon, le traitement repose alors sur une exérèse chirurgicale. En revanche, en raison du risque de métastases, un diagnostic tardif réduit considérablement les chances de guérison. La survie

relative à cinq ans est ainsi de 98 % au stade localisé alors qu'elle se situe entre 15 à 20 % pour les cas pris en charge au stade métastatique. Il est à noter que certains sous-types de mélanomes cutanés peuvent avoir une évolution très rapide, dont le mélanome nodulaire qui a une croissance de quelques semaines à quelques mois (4, 14, 15).

La détection précoce est essentielle pour réduire la mortalité liée au mélanome. Un rapport publié par la HAS en 2012 a listé plusieurs facteurs de retard diagnostic. Des campagnes de sensibilisation auprès des patients et professionnels de santé (médecins généralistes, infirmiers et kinésithérapeutes) ont été mises en place afin de les sensibiliser sur les facteurs de risque et sur les premiers signes d'alerte<sup>4</sup> (2, 16, 17).

#### 1.2.2. Stratégie de prise en charge diagnostique

La démarche diagnostique peut être initiée par le dermatologue dans le cadre du suivi d'un patient présentant des facteurs de risque et qui, dans le cadre de ce suivi, détecte une lésion suspecte. Elle peut également être déclenchée à l'initiative du patient ou par un autre professionnel de santé (médecin traitant, kinésithérapeute, infirmier) qui remarque l'apparition ou le changement d'apparence d'une lésion cutanée. Le diagnostic du mélanome repose classiquement sur l'examen clinique, la dermoscopie et l'examen anatomopathologique. L'objectif de l'examen clinique et de la dermoscopie est de trier dans les lésions du patient les lésions bénignes des lésions malignes qui nécessitent d'être excisées, et envoyées à l'examen anatomopathologique qui détermine *in fine* le caractère bénin ou malin de la lésion (3, 10, 18).

#### Examen clinique

Toute lésion pigmentaire susceptible d'être un mélanome cutané est cliniquement analysée en s'appuyant sur une méthode analytique visuelle et une méthode cognitive visuelle (3, 7, 8).

Il existe plusieurs méthodes analytiques visuelles ; les plus couramment utilisées sont :

- la règle ABCDE: selon cette règle, une lésion susceptible d'être un mélanome est asymétrique (critère A), avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, bien délimités (B), de couleur inhomogène, du brun clair au noir foncé (C), de diamètre > 6 mm (D)<sup>5</sup>; évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (E);
- la liste révisée des sept points du groupe de Glasgow : cette liste prend en compte trois critères majeurs (changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue, croissance d'une lésion nouvelle), et quatre critères mineurs (plus grand diamètre 7 mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion).

La méthode cognitive visuelle est une approche fondée sur un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » (une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient qui ont un aspect clinique homogène). Les données concernant les performances diagnostiques de l'examen clinique pour le diagnostic du mélanome cutané sont peu précises, avec des intervalles de confiance larges. La sensibilité est estimée entre 57 et 95 %, la spécificité entre 28 et 75 %. Il s'agit de plus d'estimations réalisées auprès de cliniciens expérimentés (3, 18).

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Selon les conclusions du rapport, les facteurs de retard au diagnostic peuvent être liés au patient, au médecin généraliste, au dermatologue, ou au type de mélanome (certains mélanomes ont une croissante plus rapide).

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Il existe des mélanomes cutanés dont la taille est < 5mm, l'appréciation de l'évolution de la taille est un critère important (18).

#### Dermoscopie

La dermoscopie est un examen non-invasif réalisée à l'aide d'un dermoscope, petit appareil constitué d'une lentille grossissante et d'une source de lumière, utilisable au cours d'une consultation. Dans le cadre du diagnostic du mélanome cutané, la dermoscopie est associée à l'examen clinique et elle permet d'en augmenter la performance. Dans cette indication, la sensibilité de la dermoscopie est comprise entre 83 et 95 %, sa spécificité entre 70 et 83 % ; il est à noter que cette technique nécessite que les médecins soient formés à la sémiologie des images dermoscopiques (3, 19, 20). La dermoscopie réalisée par un opérateur expérimenté permet ainsi d'augmenter la précision diagnostique dans le cadre de la prise en charge d'une lésion mélanocytaire suspecte. Dans le cadre du diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte cependant pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle et ne modifie pas la pratique thérapeutique (1, 3, 8).

#### Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est l'examen de référence pour établir un diagnostic ; il permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic de mélanome cutané. Dans la pratique actuelle, toute lésion suspecte d'être un mélanome après l'examen clinique et la dermoscopie, justifie d'une exérèse complète allant jusqu'à l'hypoderme et passant au-delà des limites macroscopiques avec une marge de sécurité qui dépend du sous-type de mélanome<sup>6</sup>. L'examen anatomopathologique comprend un examen macroscopique complété d'un examen histologique de la lésion, et donne lieu à un compterendu anatomopathologique (3, 10). L'exérèse chirurgicale est réalisée en deux temps : une exérèse complète à visée diagnostique, suivie d'un examen anatomopathologique (voir ci-dessus) qui permet de déterminer l'indice de Breslow<sup>7</sup> et la présence ou non d'une ulcération ; ces deux éléments sont les principaux facteurs pronostiques du mélanome ; et en cas de confirmation du diagnostic par cet examen anatomopathologique, une reprise chirurgicale quasi-systématique dont les dimensions des marges d'exérèse reposent sur la valeur de l'indice de Breslow, de la présence ou non d'une ulcération et du sous-type de mélanome<sup>8</sup> (1, 10, 21). L'exérèse est réalisée par un dermatologue formé à la chirurgie ou par un chirurgien. Elle nécessite un environnement spécifique (bloc opératoire ou salle interventionnelle)9, et se fait, en règle générale, sous anesthésie locale. Une consultation supplémentaire peut être nécessaire après l'exérèse pour le retrait des points de suture (consultation avec un dermatologue, médecin généraliste ou infirmier)<sup>10</sup>. Les principales complications liées à l'exérèse chirurgicale sont : le malaise vagal, les saignements, l'hématome, l'infection, la désunion de la cicatrice, les dommages sur les structures sous-jacentes, la mauvaise qualité esthétique de la cicatrice, les troubles de la pigmentation, la cicatrice hypertrophique (chéloïde)...<sup>11</sup> (22).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Dans deux cas spécifiques, une exérèse partielle peut être pratiquée (il est alors question de biopsie) ; il s'agit des lésions unguéales et péri-unguéales, et des lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Indice utilisé dans l'évaluation histologique du pronostic d'un mélanome et fondé sur la mensuration, à l'aide d'un oculaire micrométrique, de l'épaisseur de la tumeur de la couche granuleuse de l'épiderme à la partie profonde de la tumeur.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Les marges d'exérèse recommandées sont les suivantes : mélanome *in situ* : 0,5 centimètre ; mélanome de 0,1 millimètre à 1 millimètre : 1 centimètre ; mélanome de 1,1 millimètre à 2 millimètres : 1 à 2 centimètres ; mélanome supérieur à 2 millimètres : 2 centimètres ; Pour le mélanome de Dubreuilh, il est préconisé de réaliser une marge de 1 centimètre.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Selon la demande transmise par le CNP de dermatologie-vénéréologie.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> En présence d'une lésion suspecte, une consultation pour l'exérèse peut être planifiée. Ainsi, trois consultations avec le dermatologue peuvent être nécessaires en cas d'exérèse d'une lésion suspecte (une première consultation pour l'examen clinique et la dermoscopie, une deuxième consultation pour l'exérèse, et une troisième consultation pour le rendu de résultat et le retrait des points de sutures).

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Selon une enquête réalisée auprès de dermatologues français en 2004, le taux d'incidents liés à la chirurgie ambulatoire est de 6 %, un traitement complémentaire est nécessaire dans 1 % des cas.

#### 1.2.3. Difficultés d'obtenir la certitude diagnostique

Le diagnostic clinique de mélanome est complexe, notamment aux stades précoces ; il est difficile de le distinguer d'autres lésions pigmentées comme les nævus atypiques. L'examen clinique et la dermoscopie ne permettent pas l'obtention de la certitude diagnostique (voir ci-dessus). En présence d'une lésion suspecte à l'examen clinique et à la dermoscopie, il est recommandé de réaliser une exérèse chirurgicale en vue d'un examen anatomopathologique qui permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic de mélanome cutané. Ceci aboutit dans la pratique à l'exérèse d'un nombre important de lésions bénignes. Le nombre d'exérèses réalisées pour diagnostiquer un seul mélanome varie en fonction des centres et des expertises des cliniciens. Dans les centres primaires, 22 exérèses sont réalisées pour diagnostiquer un mélanome, alors que dans les centres tertiaires, six exérèses environ sont réalisées pour un mélanome diagnostiqué<sup>12</sup>. L'exérèse chirurgicale d'une lésion suspecte est un acte invasif qui expose les patients à des complications (les complications liées à la chirurgie, la cicatrice ou le stress). Cette pratique a également un impact organisationnel puisque l'exérèse nécessite un environnement spécifique, la programmation de consultations supplémentaires, et la réalisation d'un examen anatomopathologique (8, 23).

#### 1.2.4. Difficultés à définir les limites de la lésion

Dans certaines situations, notamment pour la prise en charge du mélanome de Dubreuilh, la définition des limites de lésion peut être difficile à établir. En effet, la taille du mélanome de Dubreuilh est souvent bien plus grande que celle des autres sous-types histologiques de mélanomes cutanés, pouvant atteindre 10 à 15 cm de diamètre. Les limites sont très difficiles à définir dans la mesure où la prolifération lentigineuse périphérique peut être très discrète, voire complètement non-pigmentée, et donc invisible (11). Les difficultés liées à la définition des limites latérales de la lésion peuvent engendrer :

- lors de la première exérèse à visée diagnostique, des faux-négatifs liés au biais d'échantillonnage, ou à l'inverse conduire à la réalisation d'excisions trop étendues laissant de grandes cicatrices au niveau du visage (le mélanome de Dubreuilh est en effet observé le plus souvent au niveau des zones photo-exposées du visage);
- lors de la reprise chirurgicale à réaliser des exérèses incomplètes des lésions ou avec des marges de peau saine insuffisantes.

#### 1.2.5. Acte à évaluer : microscopie confocale par réflectance

La microscopie confocale *in vivo* (MCIV) par réflectance, ou RCM pour *reflectance confocal microscopy*, est une technique d'imagerie non-invasive qui permet d'obtenir en temps réel des images de la peau avec une résolution proche de l'histologie. Le principe repose sur la réflexion d'une source lumineuse (un laser de faible puissance) par les molécules endogènes de la peau, comme la mélanine, présente en abondance dans les tumeurs mélanocytaires. La lumière émise par le laser est réfléchie par la peau, puis filtrée par un diaphragme qui permet de recueillir sélectivement la lumière provenant de la région d'intérêt, à l'exclusion de lumière des régions sus et sous-jacentes. Cette technique permet d'obtenir des images en coupes en temps réel dites « biopsie optique ». La source lumineuse, la région éclairée et le diaphragme sont dans des plans focaux dits conjugués d'où le terme confocal. L'image complète est ensuite reconstruite point par point par balayage du laser à la surface cutanée. La MCIV permet d'examiner la peau jusqu'à une profondeur d'environ 0,25 mm.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Près de 900 000 actes d'exérèse de lésions superficielles de la peau ont été réalisées en France en 2021 (pour un mélanome cutané ou toute autre lésion cutanée suspecte, la codification ne permettant pas de différencier les actes d'exérèse pour suspicion de mélanome cutané) (extraction Assurance maladie).

L'épaisseur des coupes est comprise entre 3 et 5 µm. L'appareil permet l'enregistrement des signes d'intérêt sous forme d'images ou de séquences vidéographiques. Un logiciel dédié permet l'affichage, le classement et l'enregistrement des images. La durée de l'examen est estimée à 30 minutes¹³, comprenant une phase pré-analytique (dédiée au recueil des informations cliniques, et à l'installation du patient), une phase analytique (pour l'acquisition, l'analyse et la sauvegarde des images), et une phase post-analytique (pour la rédaction du compte-rendu et l'information du patient) (24, 25). Il s'agit d'un examen non-invasif, qui ne nécessite pas de préparation spécifique (ni anesthésie, ni injection, ni application de produit). Il est à noter qu'il existe d'autres procédés techniques permettant d'obtenir une imagerie cutanée comme la tomographie par cohérence optique, ou la Line-Field Optical Cohérence Tomography.

#### 1.2.6. Place potentielle de la microscopie confocale par réflectance

Suite à l'examen préliminaire de la littérature synthétique la plus récente, et au recueil de la position d'un groupe d'experts externes (voir Annexe 2), trois indications de la microscopie confocale seront évaluées dans le cadre de ce rapport :

- 1. le diagnostic des lésions mélanocytaires ambiguës ou équivoques à l'issue de l'examen clinique et de la dermoscopie. La microscopie confocale par réflectance serait ainsi réalisée avant l'exérèse chirurgicale à visée diagnostique indiquée en vue de l'examen d'anatomopathologie. Un résultat positif de la microscopie (c'est-à-dire lorsque l'opérateur estime que la lésion est un mélanome cutané à l'issue de cet examen) conduisant à une exérèse chirurgicale de la lésion en vue d'une confirmation du diagnostic (ou d'une infirmation) par l'examen d'anatomopathologie. Dans le cas contraire (lésion bénigne), la microscopie confocale par réflectance ne conduit pas à une exérèse et un examen anatomopathologique mais, selon les cas (nævus typique ou atypique, niveau de risque du patient) à une abstention ou à une surveillance dermatologique de la lésion. Dans cette indication, la microscopie confocale ne serait pas réalisée pour les lésions considérées comme bénignes à l'examen clinique et à la dermoscopie. Elle ne serait pas non plus réalisée en présence de lésions suspectes ou atypiques (c'est-à-dire les lésions présentant un risque important d'être un mélanome) à l'examen clinique et à la dermoscopie, qui doivent être orientées vers l'exérèse chirurgicale. Un arbre décisionnel illustrant cette place de la MCIV est présenté en Annexe 4;
- 2. la définition des limites latérales de la lésion pour réaliser l'exérèse chirurgicale à visée diagnostique (pour éviter les biais d'échantillonnage) d'une lésion suspectée d'être un mélanome ;
- 3. la définition des limites latérales de la lésion lors de la reprise chirurgicale à visée thérapeutique (pour s'assurer d'être en marges de peau saine) d'un mélanome.

### 1.3. Enjeux

#### 1.3.1. Enjeux cliniques

Dans le cadre de la prise en charge diagnostique des mélanomes, la priorité est de les identifier le plus précocement possible. Dans le contexte d'une maladie grave comme celle-ci, la conséquence d'un faux-négatif peut être très préjudiciable puisque tout retard de diagnostic a un impact sur la mortalité en réduisant la période durant laquelle le traitement curatif (chirurgie) est encore possible (avant apparition des métastases). Les conséquences d'un résultat faux-positif ou de l'absence de caractérisation conduisent dans la pratique actuelle à une exérèse chirurgicale systématique en vue

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Il s'agit d'une durée moyenne d'examen, elle est très variable en fonction de la lésion à examiner ; certaines lésions étendues du visage peuvent nécessiter jusqu'à une heure d'examen.

de l'examen d'anatomopathologie ; cela a un impact sur le patient en l'exposant aux complications potentielles de l'exérèse et en suscitant de l'inquiétude. Cette conduite à tenir a également un impact sur le plan organisationnel en matière de consommation de ressources. Dans ce contexte, le recours à la microscopie confocale par réflectance devrait réduire le nombre d'exérèses de lésions bénignes, sans engendrer de retard dans la détection des mélanomes (en ne procédant pas à l'exérèse d'une lésion maligne).

Concernant la difficulté à définir les limites de certaines lésions, le recours à la microscopie confocale devrait permettre de déterminer les zones à cibler lors de l'exérèse chirurgicale à visée diagnostique, puis lors de la reprise chirurgicale à visée thérapeutique, pour être en marges de peau saine telles que définies par les recommandations de bonne pratique tout en réduisant l'étendue de l'excision afin d'avoir des cicatrices plus réduites.

#### 1.3.2. Enjeux organisationnels

Le principal avantage de la microscopie confocale par réflectance revendiqué par le demandeur est une amélioration de la caractérisation des lésions équivoques, permettant ainsi une diminution du nombre d'exérèses de lésions bénignes par rapport à la prise en charge actuelle. Cela se traduirait par un impact sur l'organisation des soins avec une diminution de la consommation des ressources nécessaires à la réalisation de l'exérèse chirurgicale et à la réalisation des examens d'anatomopathologie. Dans le cadre de la définition des marges latérales de peau saine, l'avantage organisationnel est d'éviter une deuxième reprise chirurgicale.

À ce jour, la microscopie confocale par réflectance n'est pas largement diffusée. Le demandeur indique que 16 centres réalisent l'acte dans l'indication revendiquée, 1 500 actes annuels sont réalisés actuellement.

#### 1.4. Cibles

- Patients présentant des lésions équivoques (ou ambiguës) après l'examen clinique et la dermoscopie (deux premières indications); patients présentant un mélanome et candidats à une reprise chirurgicale (troisième indication).
- Professionnels concernés : médecins spécialistes en dermatologie et en anatomocytopathologie.
- Assurance maladie.

#### 1.5. Objectifs

L'objectif de ce travail sera d'évaluer la capacité de la microscopie confocale *in vivo* à caractériser une lésion cutanée susceptible d'être un mélanome cutané après l'examen clinique et la dermoscopie. Cette évaluation cherchera à évaluer si le recours à la microscopie confocale par réflectance permet de détecter les mélanomes cutanés sans engendrer de retard diagnostique, tout en permettant de réduire le nombre d'exérèses des lésions bénignes parmi celles dont le caractère bénin - malin n'a pas pu être établi à l'issue de l'examen clinique et de la dermoscopie. Le deuxième objectif de ce travail est d'évaluer la capacité de la microscopie confocale *in vivo* à définir les limites des lésions étendues, situées dans des zones sensibles (visage par exemple dans le cas d'un mélanome de Dubreuilh), pour d'une part éviter les biais d'échantillonnage (lors de l'exérèse à visée diagnostique), et d'autre part réaliser l'excision en marges de peau saine (lors de la reprise chirurgicale). Les aspects organisationnels de la MCIV (notamment en matière de conditions de réalisation, de plateaux techniques requis, de formation des opérateurs…) seront également

définis dans le cadre de ce rapport. À ce stade de l'analyse, il apparait que la microscopie confocale *in vivo* ne présente pas de problème de sécurité.

### 1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

#### 1.6.1. Champ de l'évaluation

La demande du CNP de dermatologie-vénéréologie porte spécifiquement sur la microscopie confocale in vivo par réflectance dans le diagnostic du mélanome cutané. Les experts consultés dans le cadre de l'élaboration de cette note de cadrage se sont exprimés en faveur de l'élargissement du champ de l'évaluation à d'autres indications (définition des limites d'exérèse dans le mélanome, le diagnostic du carcinome basocellulaire, du mélanome muqueux, et de certaines maladies inflammatoires ou infectieuses), et à d'autres technologies comme la Line-Field Optical Cohérence Tomography (cf. Annexe 2). Ainsi, une recherche bibliographique a été réalisée à ce stade du cadrage afin d'apprécier l'opportunité d'élargir le champ de l'évaluation au-delà de la demande initiale. À l'issue de cette phase d'analyse préliminaire, il a été décidé d'élargir le champ de l'évaluation à la définition des limites latérales d'excision par la microscopie confocale in vivo par réflectance dans le cadre de la prise en charge du mélanome cutané (pour l'exérèse à visée diagnostique et pour la reprise chirurgicale). L'évaluation de la microscopie confocale in vivo par réflectance dans la prise en charge du carcinome basocellulaire apparait également faisable à ce stade de l'analyse compte tenu de la littérature disponible. Sa réalisation sera cependant dissociée de la présente évaluation et elle sera examinée à l'issue du présent rapport. Enfin, la littérature disponible concernant les autres indications et les autres techniques est peu abondante. L'élargissement du champ de l'évaluation dans ce sens apparait non faisable à ce stade.

Les patients concernés par la présente évaluation sont :

- les patients présentant une lésion cutanée équivoque (ou ambiguë), susceptible d'être un mélanome après l'examen clinique et la dermoscopie, à l'exclusion des patients ayant des lésions qui présentent l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques d'un mélanome cutané, et des patients présentant l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques des lésions bénignes;
- les patients présentant des lésions dont les limites sont difficiles à déterminer.

L'acte à évaluer est la microscopie confocale in vivo (MCIV) par réflectance.

#### 1.6.2. Questions de l'évaluation

Trois questions d'évaluation ont été formulées ci-dessous. Chaque question a été transposée dans un résumé tabulé au format PICOTS<sup>14</sup> afin de guider la sélection et l'analyse à venir des études publiées. Dans chacune des indications ci-dessous, si le bénéfice de la microscopie par réflectance est établi, alors sera estimé l'impact organisationnel prévisible et seront définies les conditions de réalisation de la technique.

**Question n°1**: Quel est l'apport diagnostique de la microscopie confocale par réflectance pour la caractérisation des lésions cutanées équivoques (ou ambiguës) après l'examen clinique et la dermoscopie, et pour lesquelles une exérèse chirurgicale en vue d'un examen d'anatomopathologie est indiquée dans la prise en charge habituelle ?

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Population, intervention, comparator, outcomes, time, study design.

Population cible	Patient présentant une lésion cutanée équivoque (ou ambiguë), après l'examen clinique et la dermoscopie, à l'exclusion des patients ayant des lésions qui présentent l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques d'un mélanome cutané, et des patients présentant l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques des lésions bénignes.
Intervention à évaluer	Microscopie confocale in vivo par réflectance.
Comparateur	Prise en charge habituelle intégrant l'examen clinique, la dermoscopie, l'examen d'anatomopathologie, et suivi clinique.
Critères d'évaluation	<ul> <li>Critères principaux : évaluation de l'utilité clinique Les critères d'impact clinique : i) survie globale, ii) taux de mélanomes détectés, iii) taux de mélanomes non détectés (découverte tardive), iv) taux d'exérèse des lésions bénignes, v) nombre de lésions excisées pour diagnostiquer un mélanome.</li> <li>Critères secondaires : évaluation de la performance diagnostique (analyse de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives négatives et valeurs prédictives positives).</li> </ul>
Suivi minimal	Pour les critères d'efficacité : un an (dans le cadre des essais cliniques, le gold standard pour les mélanomes et pour les lésions excisées est le résultat de l'anatomopathologie ; le gold standard pour les lésions non mélanocytaires non excisées est le suivi de la lésion, un recul d'un an permet en général d'avoir la certitude diagnostique concernant une lésion).
Schéma d'étude	Pour l'évaluation des critères d'impact clinique : données issues d'études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge usuelle (sans microscopie confocale par réflectance) à une prise en charge intégrant la microscopie confocale par réflectance.
	Pour l'évaluation du critère de jugement secondaire (les performances diagnostiques) : données issues des études contrôlées de performances diagnostiques (dont patients pris comme son propre témoin).

**Question n°2** : Quel est l'apport de la microscopie confocale par réflectance pour la définition des limites latérales des lésions étendues, et dont les limites sont difficiles à définir lors de l'exérèse chirurgicale à visée diagnostique, en comparaison à la prise en charge habituelle ?

Population cible	Patient présentant une lésion cutanée suspecte de mélanome (pour laquelle une exérèse est donc indiquée en vue de l'examen anatomopathologique), étendue et dont les limites sont difficiles à définir.
Intervention à évaluer	Microscopie confocale par réflectance.
Comparateur	Prise en charge habituelle intégrant l'examen clinique, la dermoscopie, l'examen anatomopathologique.
Critères d'évaluation	<b>Critères cliniques</b> : i) nombre de réinterventions à visée diagnostique nécessaires, ii) taux de complications liées à l'exérèse chirurgicale à visée diagnostique, iii) taille de la cicatrice, iv) taux de mélanomes détectés v) taux de mélanomes non détectés.
Suivi minimal	Un an.
Schéma d'étude	Données issues d'études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge usuelle (sans microscopie confocale par réflectance) à une prise en charge intégrant la microscopie confocale par réflectance.
	Pour l'évaluation des critères de sécurité : études contrôlées randomisées, études contrôlées de performances diagnostiques, études observationnelles, registres

**Question n°3** : Quel est l'apport de la microscopie confocale par réflectance pour la définition des marges latérales en peau saine lors de la reprise chirurgicale, en comparaison à la prise en charge habituelle ?

Population cible	Patient présentant un mélanome cutané confirmé par l'examen anatomopathologique nécessitant une exérèse avec marges de peau saine, et dont les limites de la lésion étaient difficiles à déterminer.	
Intervention à évaluer	Microscopie confocale par réflectance.	
Comparateur	La prise en charge habituelle.	
Critères d'évaluation	Critères cliniques : i) survie globale, ii) apparition de métastases, iii) taux de récidive, iv) taux d'exérèse de lésions en marges de peau saine à l'histologie, v) nombre de reprises secondaires chirurgicales nécessaires, vi) taux de complications liées à chacune des reprises chirurgicales, vii) taille de la cicatrice.	
Suivi minimal	Un an.	
Schéma d'étude	Données issues d'études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge usuelle (sans microscopie confocale par réflectance) à une prise en charge intégrant la microscopie confocale par réflectance.	
	Pour l'évaluation des critères de sécurité : études contrôlées randomisées, études contrôlées de performances diagnostiques, études observationnelles, registres	

#### 1.6.3. Stratégie de recherche documentaire

Les modalités de recherche documentaire qui guideront la sélection des études retenues par la HAS (titres, résumés, articles *in extenso*) sont détaillées en Annexe 6. La validité méthodologique des études contrôlées randomisées retenues sera appréciée par l'outil d'évaluation des risques de biais de la Cochrane (risk *of bias tool 2*), la validité méthodologique des études d'évaluation des performances diagnostiques sélectionnées sera appréciée par la grille *QUADAS II*.

### 2. Modalités de réalisation

⋈ HAS□ Label□ Partenariat

# 2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel<sup>15</sup> qui consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique, puis sélectionnée sur les critères explicites, définis dans les trois grilles PICOTS;
- la consultation des professionnels et des patients selon deux modalités complémentaires :

<sup>15</sup> https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

- la consultation d'experts individuels en vue de recueillir leurs positions argumentées et indépendantes sur les questions d'évaluation, notamment au regard de la littérature analysée et de leurs pratiques,
- la consultation des organismes professionnels et associations de patients, concernés par le sujet (cf. ci-dessous), interrogés au titre de parties prenantes<sup>16</sup>, en vue de recueillir leur point de vue collectif;
- la consultation de l'Institut National du Cancer au titre d'organisme institutionnel;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné par la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives, et validé in fine par le Collège de la HAS.

### 2.2. Composition qualitative des groupes

Les organismes professionnels (OP) et associations des patients/usagers seront sollicités à deux titres : 1) pour qu'ils indiquent des noms d'experts susceptibles de participer aux consultations *intuitu* personae (pour les OP) ou pour qu'ils transmettent l'appel à candidatures pour le groupe d'experts (pour les associations de patients/usagers) ; 2) pour qu'ils expriment leur point de vue à titre collectif lors de la consultation de parties prenantes.

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Anatomocytopathologie	CNP des pathologistes
Chirurgien plasticien	CNP de la Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
Dermatologue-vénéréologue	CNP de dermatologie-vénéréologie
Oncologue	CNP d'Oncologie
Patients/usagers	Vaincre le mélanome Ligue contre le cancer

### 2.3. Productions prévues

- Rapport d'évaluation technologique
- Avis et décision de la HAS
- Résumé des travaux en anglais publié sur le site INAHTA

### 3. Calendrier prévisionnel des productions

Analyse critique de la littérature : de janvier 2024 à mars 2024

Réunion du groupe d'experts : avril 2024

Sollicitation des CNP : mai 2024

 Date de passage en Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives : juin 2024

Date de validation du collège : juin 2024

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> cf. Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts

### **Annexes**

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	13
Annexe 2.	Compte-rendu de la réunion d'experts du 5 juillet 2023	14
Annexe 3.	8ème édition de la classification AJCC	23
Annexe 4.	Place de la MCIV dans la stratégie de prise en charge	25
Annexe 5.	Contribution des parties prenantes	26
Annexe 6.	Stratégie de recherche bibliographique	27
Annexe 7.	Références bibliographiques	28

#### Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

#### **Préambule**

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins);
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus);
- les contextes réglementaire et économique.

### Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...);
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...);
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure);
- et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

#### Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points-clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, un groupe d'experts s'est réuni le 05 juillet 2023, le compte-rendu de cette réunion est présenté en Annexe 2. Une consultation de parties prenantes a également été effectuée. Le point de vue des parties prenantes sont disponibles Annexe 5.

#### Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la Commission des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site Internet de la HAS.

#### Annexe 2. Compte-rendu de la réunion d'experts du 5 juillet 2023

#### **COMPTE-RENDU**

Type de réunion : Groupe d'experts

Titre: Microscopie confocale in vivo par réflectance pour le diagnostic du mélanome cutané

Date: 5 juillet 2023, réunion à distance.

#### Participants:

Docteur Pierre ALEMANY, anatomocytopathologie, cabinet libéral, BREST

- Docteur Khadija CHERIF, anatomocytopathologie, cabinet libéral et hôpital, PARIS
- Docteur Sébastien DEBARBIEUX, dermatologie, hôpital, LYON
- Docteur François HABIB, dermatologie, cabinet libéral et hôpital, AVIGNON
- Docteur Géraldine JEUDY, dermatologie, hôpital, DIJON

#### Participants pour la HAS

- Docteur Denis-Jean DAVID
- Docteur Nassim BRAHMI

#### Objectif

L'objectif de la réunion était de recueillir les positions personnelles d'un groupe d'experts concernant le cadrage de l'évaluation. Les experts se sont donc exprimés sur les périmètres possibles de l'évaluation à mener en matière de maladies impliquées, de populations cibles, de stratégie de prise en charge en vigueur, d'organisation des soins, des technologies de santé à évaluer.

#### Préambule de la HAS

Un rappel de la demande et de son objectif a été fait :

- la demande a été adressée à la HAS par le CNP de dermatologie-vénéréologie;
- l'objectif du demandeur est d'évaluer la microscopie confocale in vivo dans le diagnostic du mélanome cutané, afin de rendre un avis sur le bienfondé de l'inscription de cet examen dans cette indication, sur la CCAM en vue de son remboursement par l'Assurance maladie.

#### Déroulement de la réunion

Des formulations concernant le périmètre de l'évaluation à mener (population, intervention, comparateur, et critères de jugement), et la stratégie de prise en charge ont été proposées aux experts. Les questions reportées ci-après ont été posées aux experts et ont servi de base d'échanges et de discussions durant la réunion. Le présent compte-rendu rapporte les échanges ayant eu lieu lors de cette réunion.

#### Réponses aux questions

Périmètre de l'évaluation

Périmètre proposé en début de réunion :

Évaluation de la microscopie confocale *in vivo* par réflectance pour le diagnostic du mélanome cutané (conformément à la demande du CNP de dermatologie).

#### Q1 : Avez-vous un commentaire à formuler concernant le périmètre de l'évaluation ?

Tous les experts ont indiqué qu'il serait pertinent d'élargir le périmètre de l'évaluation à d'autres indications que le diagnostic du mélanome cutané, et à d'autres techniques que la microscopie confocale *in vivo* par réflectance (voir les réponses aux questions n°2, et n°3).

#### Q2 : D'autres indications (en plus du mélanome cutané) peuvent-elles être envisagées ?

Les experts indiquent, que dans les centres déjà équipés, la microscopie confocale *in vivo* est utilisée dans plusieurs indications.

Ils considèrent que le périmètre de l'évaluation devrait donc être élargi aux deux indications suivantes pour lesquelles des données de la littérature sont disponibles selon eux :

- l'aide au diagnostic du carcinome basocellulaire, avant exérèse. Il s'agit du cancer de la peau le plus fréquent, il constitue donc une situation clinique courante;
- la définition des marges pré-opératoires dans le cadre de la prise en charge du mélanome de Dubreuilh. En effet, dans ce type de mélanome cutané, la taille des lésions est souvent plus grande que celles des autres sous-types histologiques, et leurs limites sont difficiles à définir.

Les experts soulignent que, dans leur pratique, la microscopie confocale peut également être utilisée dans les indications suivantes :

- le diagnostic du carcinome épidermoïde cutané in situ (maladie de Bowen);
- le diagnostic de certaines maladies inflammatoires (certaines dermatoses lichénoïdes);
- le diagnostic des mélanomes muqueux pour lesquels une exérèse à visée diagnostique peut être difficile à réaliser;
- le diagnostic de certaines pathologies infectieuses (par exemple celui de la gale).

Les experts soulignent que les données de la littérature sont moins nombreuses pour ces quatre dernières indications.

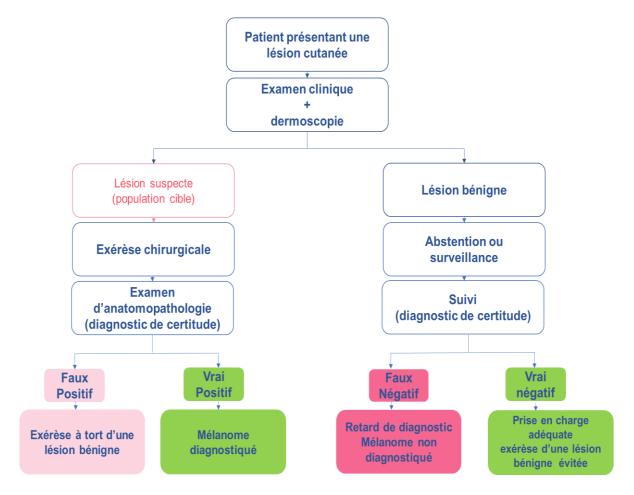
Selon les experts, la microscopie confocale *in vivo* par réflectance est utilisée dans ces différentes indications car elle présente une utilité dans la prise en charge des lésions qui nécessitent l'obtention d'une confirmation diagnostique avant l'exérèse. Il s'agit notamment des lésions ambiguës, des lésions étendues, ou celles situées dans des zones sensibles (comme le visage, ou les muqueuses) et dont l'exérèse expose les patients à une cicatrice délabrante.

# Q3 : Le champ de l'évaluation peut-il être élargi à d'autres techniques de microscopie (en plus de la microscopie par réflectance) ?

Les trois experts dermatologues estiment que le champ de l'évaluation devrait être étendu à une autre technique : la LC-OCT (pour Line-Field Confocal Optical Cohérence Tomography). Il s'agit d'une nouvelle technique d'imagerie optique qui permet aussi d'obtenir des images en coupe avec plus de profondeur que la microscopie confocale par réflectance. Elle est notamment utilisée dans le cadre de la prise en charge diagnostique de tumeurs cutanées.

Un expert indique que le champ de la présente évaluation peut également inclure la microscopie confocale ex vivo par réflectance, technique qui permet d'effectuer un examen microscopique des échantillons chirurgicaux cutanés (les pièces opératoires directement au bloc).

Stratégie de prise en charge diagnostique du mélanome cutané<sup>17</sup> Un arbre décisionnel pour schématiser la stratégie de prise en charge diagnostique du mélanome cutané, a été présenté aux experts<sup>18</sup>.



#### Q4 : Avez-vous des commentaires à formuler concernant arbre décisionnel proposé ?

Un expert propose de remplacer le terme « exérèse à tort d'une lésion bénigne » par « exérèse d'une lésion bénigne ». En effet, selon cet expert, le terme à « tort » renvoie à une certaine responsabilité du clinicien. Il est néanmoins d'accord avec le fait que ces lésions bénignes n'ont pas besoin d'être excisées, et qu'elles peuvent laisser des cicatrices ou exposent les patients à un risque de complications.

Un expert indique les lésions « atypiques » difficiles à diagnostiquer (c'est-à-dire pour lesquelles l'examen clinique et la dermoscopie ne permettent pas de les classer comme « bénignes » ou « malignes ») <sup>19</sup>doivent apparaître dans l'arbre décisionnel pour la prise en charge en vigueur, car leur gestion se fait au cas par cas.

Un expert indique que cet arbre décisionnel reflète la prise en charge à un instant donné, et ne permet pas de présenter l'ensemble des situations susceptibles de se produire sur un plus long

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> La suite de la réunion s'est limitée à l'indication du mélanome cutané, objet de la demande du CNP de dermatologie-vénéréologie.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> L'objectif est de définir la stratégie de prise en charge diagnostique en vigueur afin d'identifier le besoin médical actuel, et les conséquences cliniques d'une erreur de diagnostic. Cela permet de choisir avec plus de précision les comparateurs cliniquement pertinents de la microscopie confocale *in vivo*, et les critères de jugement à prendre en compte.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Cette précision a été rajoutée au compte rendu initial par un expert.

terme. En effet, les experts soulignent que dans la pratique courante les patients présentant des lésions bénignes à l'examen clinique et à la dermoscopie ne rentrent systématiquement pas dans le cadre d'un suivi, et ne sont pas revus par les dermatologues (cela ne concerne pas les patients présentant des facteurs de risque et qui rentrent dans le cadre d'un suivi). Ainsi, en cas d'erreur de diagnostic, il peut y avoir évolution vers un mélanome cutané sans que le patient soit nécessairement revu par le même dermatologue.

#### Examens de la stratégie de prise en charge actuelle

Examen clinique : méthode analytique visuelle (règle ABCDE, la liste révisée du groupe de Glasgow). Sensibilité : 57 %-95 %, Spécificité : 28 %-75 %.

Dermoscopie : permet d'augmenter la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire. Sensibilité : 83 %-95 %, Spécificité : 70 %-83 %.

Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique : à réaliser pour toute lésion suspecte, permet d'obtenir la certitude diagnostique.

Besoin médical actuel : nombre important d'exérèse de lésions bénignes, tout en maintenant un niveau de détection des mélanomes identique à la prise en charge actuelle.

#### Q5: Avez-vous des commentaires concernant ces formulations?

Un expert souligne que l'examen anatomopathologique constitue le gold standard. Il précise néanmoins, que dans de rares cas, il ne permet pas l'obtention du diagnostic de certitude.

# Q6 : Pourriez-vous donner une estimation du nombre d'exérèses réalisées pour un mélanome diagnostiqué (number-needed-to-excise) ?

Les experts indiquent que, dans la littérature, le nombre d'excisions à réaliser pour diagnostiquer un mélanome est estimé à 14,8 (Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C.Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1044-51.).

Les experts précisent que les données varient en fonction des centres. En effet, le nombre de lésions à exciser pour diagnostiquer un mélanome est plus important dans les centres primaires comparativement aux centres tertiaires, plus entraînés (Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. Pellacani G, Witkowski A, Cesinaro AM, Losi A, Colombo GL, Campagna A, Longo C, Piana S, De Carvalho N, Giusti F, Farnetani F.)<sup>20</sup>

# Q7 : L'exérèse est-elle effectuée lors de la même consultation ou lors d'une consultation dédiée ?

Les experts indiquent, qu'en présence d'une lésion suspecte, l'exérèse est habituellement réalisée lors d'une séance dédiée ou plus rarement au cours de la même séance. Un expert indique que l'exérèse chirurgicale expose le patient à un risque de complications (malaises vagal, saignements, ...), et il précise que le Groupe chirurgical de la Société française de dermatologie préconise de ne pas réaliser l'exérèse le jour de la consultation, afin de disposer d'un environnement permettant de

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Références transmises par un expert à la lecture de la première version du présent compte rendu.

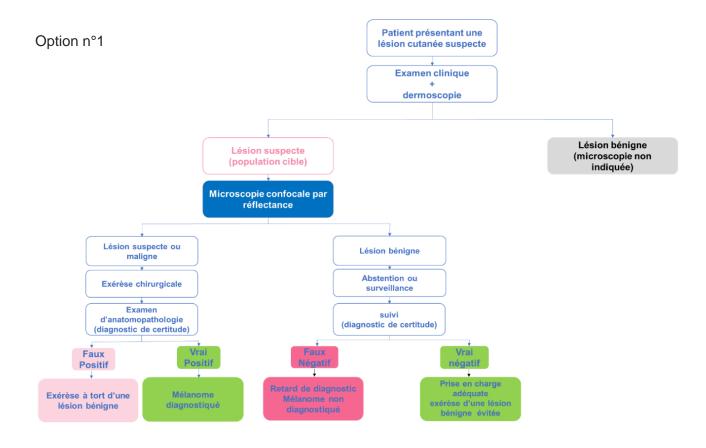
gérer au mieux les complications potentielles liées à l'acte. Un autre expert souligne qu'en milieu hospitalier où le clinicien dispose souvent de l'environnement nécessaire, et en cas de forte suspicion de mélanome, il arrive que l'exérèse soit réalisée lors de la constatation ayant abouti au diagnostic.

#### Q8 : En cas de diagnostic de mélanome, la reprise chirurgicale est-elle systématique ?

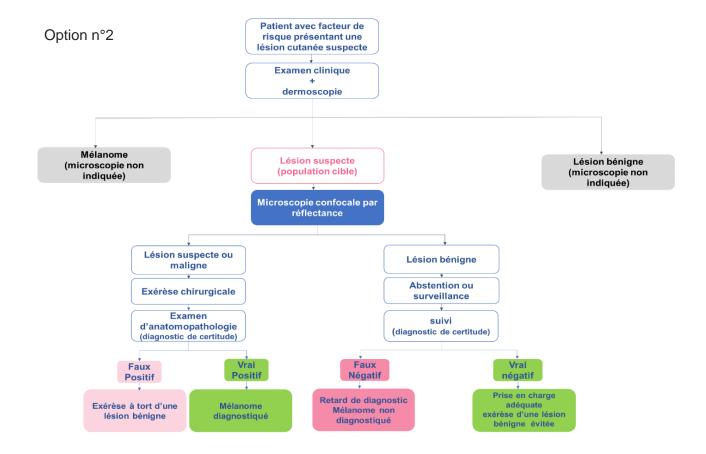
Selon les experts, la reprise chirurgicale est réalisée avec une marge qui dépend de l'épaisseur de la lésion, définie par l'examen anatomopathologique, et elle est donc réalisée de manière quasisystématique.

Place de la microscopie confocale dans la stratégie de prise en charge<sup>21</sup>

Pour le positionnement de la microscopie confocale, deux options ont été soumises aux experts :



<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Il s'agit de définir la place de la microscopie confocale par réflectance dans la stratégie de prise en charge diagnostique du mélanome cutané. Ce positionnement prend en compte le besoin médical actuel non couvert ou partiellement couvert. Il permet ainsi de définir la population cible de la microscopie confocale *in vivo* par réflectance, le comparateur pertinent, et les enjeux cliniques.



# Q9 : De votre point de vue, quel devrait être le positionnement de la microscopie confocale dans la stratégie de prise en charge ?

Les experts considèrent que la microscopie confocale devrait être indiquée lorsque l'examen clinique et la dermoscopie n'ont pas permis de caractériser la nature de lésion (lésion ambiguë). Il s'agit, selon les experts, de la seule situation clinique nécessitant de réaliser une microscopie confocale.

En effet, selon les experts, lorsqu'un dermatologue suspecte une lésion d'être un mélanome suite à l'examen clinique et à la dermoscopie, cette lésion doit alors faire l'objet d'une exérèse; la réalisation d'une microscopie confocale n'est donc pas pertinente dans cette situation. Les experts soulignent qu'une lésion caractérisée comme bénigne à l'examen clinique et à la dermoscopie ne nécessite pas non plus d'examens complémentaires.

#### Population proposée

Patient (population adultes et pédiatriques) présentant une lésion cutanée suspecte d'être un mélanome après l'examen clinique et la dermoscopie et pour laquelle une exérèse chirurgicale en vue d'un examen d'anatomopathologie est indiquée, à l'exclusion des patients ayant des lésions qui présentent l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques d'un mélanome<sup>22</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Il s'agit de la formulation de population proposée. Elle a servi de base pour les échanges avec les experts.

# Q10 : Avez-vous des commentaires à formuler concernant la définition de la population cible ?

Les experts proposent une définition générale, sans préciser un âge cible, qui est la suivante : Patient présentant une lésion cutanée équivoque (ou ambiguë), susceptible d'être un mélanome après l'examen clinique et la dermoscopie, à l'exclusion des patients ayant des lésions qui présentent l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques d'un mélanome cutané, et des patients présentant l'ensemble des caractéristiques cliniques et dermoscopiques des lésions bénignes.

# Q11 : Lésions cutanées suspectes ou lésions cutanées équivoques, les deux notions sont retrouvées dans la littérature. Quelle est différence entre ces deux formulations ? Laquelle utiliser selon vous ?

Les experts indiquent que les adjectifs « équivoques » ou « ambiguës » sont utilisés pour désigner les lésions cutanées qui pourraient faire l'objet d'un examen à la microscopie confocale.

A contrario, les adjectifs « suspectes », fait référence à des lésions cutanées qui présentent une probabilité plus élevée d'être un mélanome, ces lésions doivent faire l'objet d'une exérèse (cas particuliers, toutefois, des lésions étendues et/ou des zones sensibles où l'exérèse est susceptible de laisser une cicatrice affichante/délabrante)<sup>23</sup>.

#### Q12 : Avez-vous une estimation de la population cible ?

Selon les experts, à ce stade, la population cible ainsi définie de la microscopie confocale est difficile à estimer.

#### Acte à évaluer, formulation proposée

Le microscopie confocale par réflectance Vivascope® : examen non invasif qui ne nécessite pas de préparation spécifique (ni anesthésie, ni injection de produit de contraste). La durée de l'examen est estimée à 30 minutes.

#### Q13: Avez-vous un commentaire concernant cette formulation?

Les experts proposent de ne pas citer un équipement spécifique. Ils précisent que la durée de l'examen est très variable en fonction du nombre et de la nature des lésions à examiner : l'examen peut être d'une durée plus courte dans certaines situations simples, tandis que la délimitation de certaines lésions étendues du visage peut nécessiter jusqu'à une heure d'examen. Par ailleurs, les experts ont exprimé leur accord avec le reste de la formulation proposée.

Choix du comparateur, formulation proposée

Prise en charge habituelle intégrant l'examen clinique, la dermoscopie et l'examen d'anatomo-pathologie.

<sup>23</sup> La phrase entre parenthèse a été précisée par un expert au moment de la relecture de la version initiale du compte rendu de la réunion.

#### Q14 : Avez-vous des commentaires à formuler concernant le choix du comparateur ?

Les experts sont en accord avec cette formulation. Ils précisent que, dans certaines études évaluant la microscopie confocale par réflectance dans la prise en charge du mélanome de Dubreuilh (pour aider à l'exérèse), le comparateur était la dermoscopie.

#### Critères de jugement principaux

- Évaluation de l'utilité clinique : i) taux de mélanomes détectés, ii) taux de mélanomes non détectés (découverte tardive), iii) taux d'exérèses à tort de lésions bénignes → En comparaison à la prise en charge habituelle intégrant l'examen clinique, la dermoscopie et l'examen d'anatomopathologie. Enjeux : importance de baisser le nombre d'exérèses à tort à condition de ne pas engendrer des retards de diagnostics (faux-négatifs).
- Évaluation de la sécurité : taux de complications (dans le 1er mois suivant la procédure), nombre de patients présentant un évènement indésirable (dans le 1er mois suivant la procédure).

# Q15 : Avez-vous des commentaires concernant la formulation et l'interprétation proposées pour le critère de jugement principal ?

Les experts sont en accord avec les propositions formulées pour les critères de jugement principaux. Pour la durée de suivi des lésions bénignes, nécessaire dans le cadre des études cliniques, les experts proposent une durée minimale de suivi de un an.

### Critères de jugement secondaires

- Évaluation de la performance diagnostique (Se, Sp, VPP, VPN). Comparaison difficile entre les performances diagnostiques de la microscopie confocale aux performances diagnostiques de l'anatomopathologie seule (gold standard), ou aux performances diagnostiques de la dermoscopie (les deux techniques ne se situent pas sur la même ligne dans la stratégie de prise en charge) → évaluation intrinsèque, réalisation de modélisations pour cerner les conséquences cliniques.
- Évaluation de l'impact organisationnel et condition de réalisation : équipement, formation, impact d'une meilleure caractérisation d'une lésion (éviter des exérèses des lésions bénignes) sur le parcours de soins.

# Q16 : Avez-vous des commentaires concernant la formulation et l'interprétation proposées pour les critères de jugement secondaires ?

Les experts expriment leur accord avec la proposition formulée pour les critères de jugement secondaires.

Les experts soulignent qu'il serait intéressant de rechercher des données liées à la qualité de vie des patients (stress lié aux résultats des examens).

#### Schémas d'études à inclure dans l'évaluation

Pour l'évaluation des critères d'impact clinique : études contrôlées randomisées (ou MA d'études contrôlées randomisées) comparant une stratégie de prise en charge usuelle

(sans microscopie confocale par réflectance) à une prise en charge intégrant microscopie confocale par réflectance. Appréciation de la validité par l'outil d'évaluation des risques de biais de la Cochrane (risk of bias tool 2).

Pour l'évaluation des performances diagnostiques : données issues des études contrôlées de performances diagnostiques (ou MA d'études d'évaluation des performances diagnostiques). Appréciation de la validité par la grille QUADAS II.

Pour l'évaluation des critères de sécurité : études contrôlées randomisées, études contrôlées de performances diagnostiques, études observationnelles, registres.

Pour l'évaluation de l'impact organisationnel : l'ensemble des données analysées pour les autres critères, et le positionnement des professionnels.

# Q17 : Avez-vous des commentaires concernant les schémas d'études à retenir dans le cadre de cette évaluation ?

Les experts sont en accord avec les schémas d'études proposés.

# Annexe 3. 8ème édition de la classification AJCC

Tumeurs primitives			
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération	
Tx	Épaisseur ne pouvant être déterminée		
T0	Primitif inconnu		
Tis	Mélanome in situ		
T1	- < 1mm - <0,8 mm - <0,8 mm - 0,8 - 1 mm	<ul><li>T2 ulcération non spécifiée</li><li>T2a sans ulcération</li><li>T2b avec ulcération</li></ul>	
T2	- >1,0 - 2,0 mm	<ul><li>T2 ulcération non spécifiée</li><li>T2a sans ulcération</li><li>T2b avec ulcération</li></ul>	
T3	- >2,0 - 4,0 mm	<ul><li>T3 ulcération non spécifiée</li><li>T3a sans ulcération</li><li>T3b avec ulcération</li></ul>	
T4	- >4,0mm	<ul><li>T4 ulcération non spécifiée</li><li>T4a sans ulcération</li><li>T4b avec ulcération</li></ul>	

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

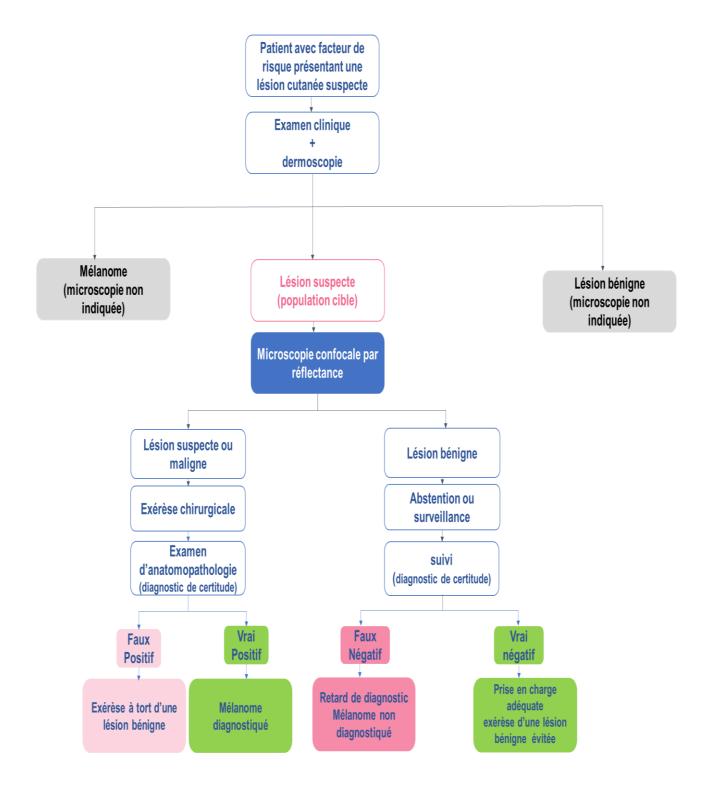
Métastases à distance			
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique	
MO	Pas de métastase à distance		
M1A	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	<ul><li>M1A: non connu</li><li>M1A (0): normal</li><li>M1A (1): élevé</li></ul>	

Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1A	<ul><li>M1B : non connu</li><li>M1B (0) : normal</li><li>M1B (1) : élevé</li></ul>
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans sites M1A ou M1B	<ul><li>M1C : non connu</li><li>M1C (0) : normal</li><li>M1C (1) : élevé</li></ul>
M1d	Métastases du SNC avec ou sans site M1A, M1B ou M1C	<ul><li>M1D : non connu</li><li>M1D (0) : normal</li><li>M1D (1) : élevé</li></ul>

## Stades de la maladie selon la 8ème édition AJCC

Stades	Т	N	M
0	– In situ		
IA	– T1a		
IB	- T1b		
	- T2a	NO	NAO
IIA	- T2b	N0	M0
	– T3a		
IIB	- T3b		
	- T4a		
IIC	- T4b		
IIIA	- T1a/b- T2a	– N1a – N2a	
IIIB	- T1a/b- T2a T2b	<ul> <li>N1a N2b</li> </ul>	
	– T3a	- N1b/c	
IIIC	- T0	<ul> <li>N2b, N2c, N3a/b/c</li> </ul>	MO
	- T1a-T3a	<ul> <li>N2c, N3a/b/c</li> </ul>	IVIO
	- T3b-T4a	- Tout N>1	
	- T4b	- N1a-N2c	
IIID	- T4b	- N3a-N2c	
IV	- Tout T	- Tout N	- M1

### Annexe 4. Place de la MCIV dans la stratégie de prise en charge



#### Annexe 5. Contribution des parties prenantes

#### Réponse du CNP de dermatologie-vénéréologie

Chère Madame,

Voici les commentaires du bureau du Conseil National Professionnel de Dermatologie-Vénéréologie à la lecture de la note de cadrage intitulée « Microscopie confocale par réflectance pour le diagnostic du mélanome cutané ».

#### Commentaires majeurs :

Page 2 : n'y a-t-il pas une erreur dans la fourchette d'âge de la phrase « le pic d'incidence se situe ... chez la femme entre 15 et 64 ans »

Page 2 et page 5 : remplacer « atteignant fréquemment 10 à 15 cm » par « pouvant atteindre 10 à 15 cm ». Il est tout de même rare que le malade laisse évoluer aussi longtemps son mélanome.

Page 4 : les marges d'exérèse ne sont pas celles actuellement recommandées par la Société Française de Dermatologie (page 15 de l'actualisation de prise en charge du mélanome de stade l à III, produite en 2016 ; <a href="https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/recos-mealnome-">https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/recos-mealnome-</a>

<u>dc704d984ef0fe69278c90c3bd5ac5c7.pdf</u>) mais celles de la Haute Autorité de Santé de janvier 2012. Il semble important de citer les marges d'exérèse les plus récentes qui correspondent à la pratique de tous les dermatologues.

Page 7 : préciser si les 1500 actes correspondent à un chiffre annuel

Page 7 : pourquoi les anatomopathologistes sont-ils des professionnels concernés ? La microscopie confocale ne sera utilisée que par le clinicien, à savoir le dermatologue.

#### Commentaires mineurs :

Page 2 : ajouter « la » avant « 8ème édition »

Page 2 : ajouter « en raison » avant « du risque de métastases »

Page 9 : ajouter « de mélanome » après « suspecte » dans la population cible de la Question n°2

Page 15 : ajouter « Confocal » entre « Line-Field » et « Optical »

Page 16 : dans la figure, boite « patient présentant une lésion cutanée », ajouter « suspecte » après « cutanée » comme dans les figures des pages 18 et 19

Page 17, Q5 : ajouter « pas » après « il ne permet »

Par ailleurs, à la page 8, il est noté : « L'évaluation de la microscopie confocale in vivo par réflectance dans la prise en charge du carcinome basocellulaire apparait également faisable à ce stade de l'analyse compte tenu de la littérature disponible. Sa réalisation sera cependant dissociée de la présente évaluation et elle sera examinée à l'issue du présent rapport. » Cette démarche sera-t-elle spontanément initiée par la Haute Autorité de Santé ou faut-il que le Conseil National Professionnel de Dermatologie-Vénéréologie en fasse la demande?

Restant à votre disposition pour toute information complémentaire, nous vous prions de croire, chère Madame, à l'assurance de nos salutations les plus cordiales.

#### Réponse du CNP des pathologistes

Bonjour,

Le CNPath n'a pas de remarque à apporter sur le travail effectué par les experts et la HAS.

Bien cordialement,

#### Annexe 6. Stratégie de recherche bibliographique

Base bibliographique utilisée : Medline, Embase, Cochrane Library

Langue: pas de limite

Date limite: pas de limite

Termes utilisés:

#### Techniques de microscopie :

(reflectance confocal microscop\*)/ti,ab (multiphotonmicroscop\* OR multiphoton microscop\* OR multi photon microscop\*)/ti,ab (frequency domain optical coherence tomograph\*)/ti,ab (full field optical coherence microscop\*)/ti,ab (line field confocal optical coherence tomograph\*)/ti,ab

#### Cancers de la peau :

(melanoma\*)/ti,ab (non melanoma skin cancer\* OR squamous cell carcinoma\* OR basal cell carcinoma\*)/ti,ab

#### Niveaux de preuve :

(guideline\* OR guide OR guidance OR position paper OR recommendation\* OR statement\* OR consensus)/ti OR (health planning guidelines OR consensus development OR Practice Guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline OR Government Publication)/type

(meta analys\* OR metaanalys\* OR systematic\* overview\* OR systematic\* research\* OR systematic\* review\* OR systematic\* search\*)/ti,ab OR (meta-analysis as topic OR meta-analysis OR systematic review)/de OR (meta-analysis OR systematic review)/type OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/publication

(random\* NOT non random\*)/ti,ab OR Random Allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single blind/ti,ab OR Single-Blind Method/de OR double blind/ti,ab OR Double-Blind Method/de

clinical trial\*/ti,ab OR (Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial)/type OR (multicenter stud\* OR multicentre stud\*)/ti,ab OR multicenter study/type OR cross over stud\*/ti,ab OR Cross-Over Studies/de OR versus/ti OR comparative stud\*/ti,ab OR Comparative Study/type

(sensitivity OR specificity)/ti OR (sensibility OR diagnosis accuracy OR diagnosis performance OR diagnostic performance OR false negative OR false positive OR predictive value OR prognostic value OR reliability OR reproducibility)/ti,ab OR (False Negative Reactions OR False Positive Reactions OR Observer Variation OR Predictive Value of Tests OR Reference Standards OR Reproducibility of Results OR Sensitivity and Specificity)/de

(cohort\* OR follow up stud\*)/ti OR (Cohort Studies OR Follow-Up Studies)/de OR prospective stud\*/ti OR Prospective Studies/de OR longitudinal stud\*/ti OR Longitudinal Studies/de

(safe\* OR unsafe\* OR secur\*)/ti OR (adverse effect\* OR side effect\* OR adverse event\* OR undesirable event\* OR contraindicat\* OR contra indicat\* OR complain\* OR complication\* OR harm\* OR iatrogen\* OR injur\* OR innocuity OR precaution\* OR tolerability OR tolerance OR warning\* OR malpractice OR medical error\* OR learning curve\*)/ti,ab OR (Malpractice OR Medical Errors OR

#### Annexe 7. Références bibliographiques

- Haute Autorité de santé. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006 2006/10/01.
- 2. Haute Autorité de santé. Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle 2020
- 3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Guide du médecin traitant. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- 4. Institut national du cancer. Panoramas des cancers en France. INCA; 2021.
- 5. Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. Ann Dermatol Venereol. 2015;142(1):26-36.
- 6. Mélanome France. C'est quoi le mélanome 2023.
- 7. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob JJ. Mélanome. Encyclop Méd Chir Dermatologie. 2015;10(98-595-A-10).
- 8. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensusbased interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment Update 2019. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2020;126:159-77.
- 9. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. Dermatology practical & conceptual. 2017;7(2):1-6.
- 10. Haute Autorité de Santé, cancer Ind. Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la « Détection précoce du mélanome cutané ». Saint-Denis La Plaine: HAS: 2012.
- 11. Le Gal FA, Toutous-Trellu L, Kaya G, Salomon D. Lentigo maligna : un mélanome particulier. Rev Med Suisse. 2011;7:765-71.
- 12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92.
- 13. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. Ann Dermatol Venereol. 2019;146(3):204-14.

- 14. Institut national du Cancer, Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France, Guizard AV, Woronoff AS, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Mélanome cutané. Boulogne Billancourt: INCA; 2021.
- 15. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. Cancer. 2022;128(24):4251-84.
- 16. Haute Autorité de Santé, cancer Ind. Facteurs de retard au diagnostic du mélanome cutané. Saint-Denis La Plaine: HAS: 2012.
- 17. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13320.
- 18. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(12):1884-901.
- 19. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol. 2002;3(3):159-65.
- 20. Boespflug A, Thomas L, Dalle S. Dermascopie et lésions mélanocytaires. Encyclop Méd Chir Dermatologie. 2015;10(98-105-A-10).
- 21. Institut national du Cancer. L'exérèse élargie Chirurgie 2023.
- 22. Société française de Dermatologie. Chirurgie des tumeurs cutanées [fiche d'information]. Paris: SFD; 2023.
- 23. Petty AJ, Ackerson B, Garza R, Peterson M, Liu B, Green C, et al. Meta-analysis of number needed to treat for diagnosis of melanoma by clinical setting. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1158-65.
- 24. Agozzino M, Moscarella E, Babino G, Caccavale S, Piccolo V, Argenziano G. The use of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2019;19(5):413-21.
- 25. Levy JL, Norrenberg S, Bahadoran P. [Reflectance confocal microscopy: what future for dermatology?]. Rev Med Suisse. 2016;12(534):1724-8.