



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 76

Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/06/2015

PAR

M. Brahim BACHTI

Né 30 Décembre 1989 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mélanome - Acrolentigineux - Indice de Breslow -
Traitement adjuvant - Prévention

JURY

M. S. AMAL Professeur de Dermatologie	PRESIDENT
Mme. S. ETTALBI Professeur de Chirurgie Plastique	RAPPORTEUR
M. Y. BENCHAMKHA Professeur agrégé de Chirurgie Plastique	} JUGES
Mme M. KHOUCHANI Professeur Agrégé de Radiothérapie-oncologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

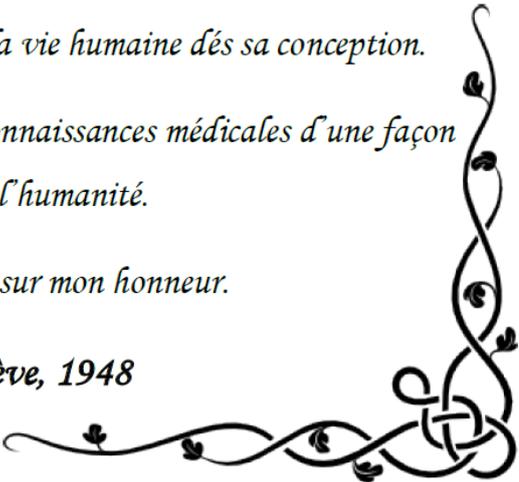
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
 Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
 Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



DEDICACES



✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

*Au Bon dieu
Tout puissant qui m'a inspiré
Qui ma guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

*A mon très cher père EL HOUSSINE BACHTI
Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le
dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.
Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon
éducation et mon bien être.
Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon
éducation et ma formation.
Puisse dieu, le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue
vie.*

*A ma très chère mère FATIMA BELKADI
Tes qualités humaines exceptionnelles font de toi une mère
exemplaire et un module de vertu.
Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de
la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du
dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener
à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce
que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me
donner depuis ma naissance , durant mon enfance et même a l'âge
adulte .
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue
vie et bonheur.*

A mes très chers frères HOUSSAM et AYOUB

Je vous remercie pour votre soutien et tous vos efforts qui ont contribué à mon épanouissement.

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime.

Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes tres chères sœurs SIHAM et Ikram

Merci pour votre soutien et vos prières ! Aucun mot n'exprime l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A la mémoire de mes Grands-parents

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis....

A tous mes oncles et tantes

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragement et affection et surtout ABDELLAH, MOHAMMED, HASSAN et Ahmed et taouaya et Khadija que dieu vous protège et bénisse vos familles et vous assure une bonne santé et heureuse vie.

A tous mes cousins et cousines surtout Aziz, Ismaïl et Khalid et Ahmed

A toute la famille BACHTI

A toute la famille BELKADI

Que dieu vous protège

*A tous (es) mes cher amis (es) et collègues
Elhoucine Alzaz, Mustapha Azougar, Anass Mouhtadi, Reda
Elouaffi, Fouad Elbekkali, Soufiane Bigi, Mustapha
Amanarne, Mustapha Belouch, Mustapha Raboua, Tifdra
Herou, Abderrahim Mossaid, Lhoussine Abainou, Chakib
Braim, Amil Amine, Mohammed Naciri, Youssef Dada,
Azza Hajiba, Ahmed Joli, Rachid Arjadal, Redouane Azerk,
Ezzrouali Housine, Fatima Belouhou, Aïmad Benhaddou,
Chaoubi Hassan, Benchlihi Khadija, Brahim Oubihí, Hassan
Nekour, Darif Amine, Mokhtar Belaïd et Hamad.*

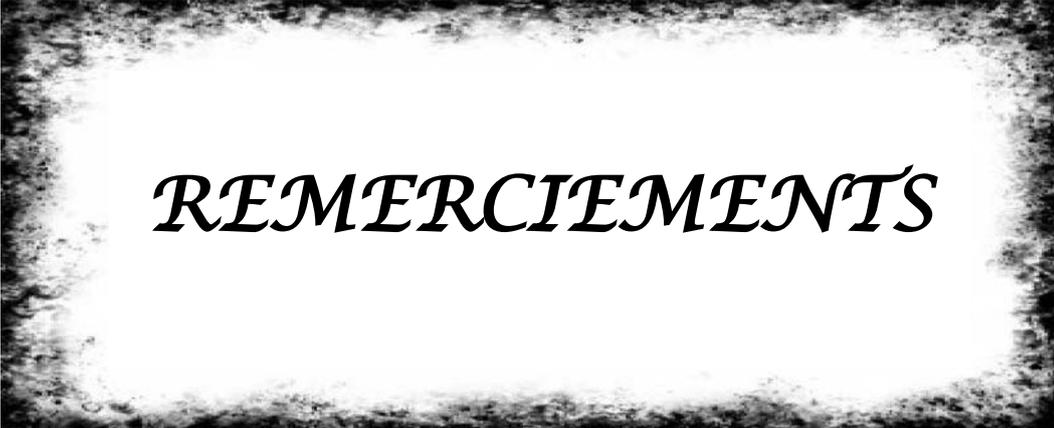
*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, des
sœurs et des amis sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et
je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

*A notre cher et dynamique professeur assistant
M. ELAMRANI*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts
fournis.
Vous avez toujours été présent
Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond
respect.*

A tous ceux qui me sont chers et j'ai omis de citer

*A tous ceux qui ont constitué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*



REMERCIEMENTS

*A Notre Maître et Président de thèse Monsieur le Professeur
AMAL SAID
Professeur d'enseignement supérieur en Dermatologie au CHU
Mohamed VI de Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.
Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, votre sens du
devoir, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre
compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.
En président ce jury, Veuillez accepter, cher maître, le témoignage
de notre profonde gratitude.*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse Madame le Professeur
ETTALBI SALOUA
Professeur d'enseignement supérieur en Chirurgie Plastique,
reconstruction esthétique et Brûlés au CHU Mohamed VI de
Marrakech*

*Je suis particulièrement touché par la confiance que vous avez
placée en moi, en me confiant ce travail et je vous remercie
énormément de m'avoir encadré.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.
Pour votre amabilité, votre gentillesse, votre compétence et votre
sérieux, veuillez recevoir, cher maître, l'expression de profonde
considération.
QUE DIEU vous protège et protège votre famille, et vous accorde
santé, prospérité et bonheur.*

*A Notre Maître et Juge de thèse Madame le Professeur RAIS
HANANE Professeur agrégé en Anatomie-pathologie au
CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail, et très honoré par votre présence
parmi notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour
notre travail.*

*Vos qualités scientifiques et humaines exigent respect et admiration
et me servent de modèle dans mon parcours au quotidien.*

*Veillez agréer, chère maître, l'expression de notre vive
reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse
considération.*

*A Notre Maître et Juge de thèse Monsieur le Professeur
BENCHAMKHA YASSINE*

*Professeur agrégé en Chirurgie Plastique, reconstruction
esthétique et Brûlés au CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous vous remercie pour la simplicité que vous avez témoignée en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos
qualités humaines et professionnelles.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très grand
honneur.*

*Veillez agréer, mon professeur, mon plus grand respect et ma
sincère reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de thèse Madame le Professeur
KHOUCHELI MOUNA*

*Professeur agrégé en Radiothérapie-oncologie au CHU
Mohamed VI de Marrakech*

*C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail malgré vos multiples occupations.*

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Trouvez ici, le témoignage de notre profonde et sincère gratitude.



*LISTE DES
TABLEAUX
ET FIGURES*

Liste des tableaux

- Tableau I** : la profession des patients de l'étude
- Tableau II** : les différentes localisations des lésions
- Tableau III** : la répartition des patients selon nombre de la lésion
- Tableau IV** : la corrélation entre l'indice de Breslow et le type histologique
- Tableau V** : la corrélation entre l'indice de Breslow et la taille clinique
- Tableau VI** : Répartition des métastases selon le type histologique, l'indice de Breslow et niveau de Clark
- Tableau VII** : la corrélation entre le type histologique et le développement de métastases
- Tableau VIII** : la corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases
- Tableau IX** : la Classification TNM de l'AJCC des cas mélanome de l'étude.
- Tableau X** : les résultats anatomo-pathologiques des curages ganglionnaires en fonction du type histologique
- Tableau XI** : tableau résumant l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type de traitement
- Tableau XII** : les résultats des études épidémiologiques [56, 57,58] sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome
- Tableau XIII** : les Recommandations de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome. [167]
- Tableau XIV** : les principales effets indésirables l'immunothérapie et chimiothérapie
- Tableau XV** : le traitement standard du mélanome en fonction du stade.
- Tableau XVI** : le plan de suivi selon différents recommandations

Liste des figures

- Figure 1** : répartition des malades selon le sexe
- Figure 2** : répartition des patients selon le phototype
- Figure 3** : répartition des patients selon l'origine géographique
- Figure 4** : répartition des patients selon la taille clinique des lésions
- Figure 5** : les différentes morphologies des lésions cancéreuses dans notre étude
- Figure 6** : répartition des cas selon type histologique dans notre étude
- Figure 7** : répartition des patients selon le niveau de Clark
- Figure 8** : Localisation des métastases
- Figure 9** : répartition des patients selon type du curage ganglionnaire
- Figure 10** : répartition patient selon mode de réparation cutanée
- Figure 11, 12, 13 et 14** : cas clinique 1
- Figure 15, 16, 17, 19 et 19** : cas clinique 2
- Figure 20, 21, 22 et 23** : cas clinique 3
- Figure 24, 25 et 26** : cas clinique 4
- Figure 27, 28, 29, 30 et 31** : cas clinique 5
- Figure 32, 33, 34, 35** : cas clinique 6
- Figure 36** : Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu)
- Figure 37** : Les Différentes couches de l'épiderme
- Figure 38** : les 4 populations cellulaires de l'épiderme
- Figure 39** : localisation du gène B-raf sur le bras long q du chromosome 7.
- Figure 40** : La voie de signalisation RAS/MAPK et ses principales rôles
- Figure 41** : Rôle du C-kit
- Figure 42** : REPARTITION DES CANCERS DE LA PEAU SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE AU MAROC.
- Figure 43** : le concept de vilain petit canard
- Figure 44** : Vision d'une lésion pigmentée suspecte par un Dermatoscope à lumière polarisée

- Figure 45** : Images dermatoscopiques de (de gauche à droite) un naevus banal, un naevus dysplasique, et un mélanome (note voile bleu-blanc).
- Figure 46** : mélanome en phase horizontale (gauche) ; mélanome en phase verticale (droit)
- Figure 47** : mélanome de type SSM avec une profondeur Breslow de 0,45 mm
- Figure 48** : Mélanome nodulaire avec une profondeur Breslow de 0,6 mm.
- Figure 49** : mélanome de Dubreuil (Lentigo maligna melanoma)
- Figure 50** : Mélanome Acro-lentigineux avec une profondeur Breslow de 4,0 mm.
- Figure 51** : Mélanome unguéal
- Figure 52** : mélanome achromique
- Figure 53** : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow
- Figure 54** : schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark
- Figure 55** : Bilan initial du mélanome selon le SOR.
- Figure 56** : classification TNM des mélanomes (AJCC 2010).
- Figure 57** : stades anatomiques selon classification AJCC 2009.



PLAN

INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODES	4
I-PATIENTS	5
II-MÉTHODES	5
III-Critères d'inclusion	6
IV -Critères d'exclusion	6
RÉSULTATS et ANALYSE	7
I-ÉPIDÉMIOLOGIE.	8
1-Age	8
2-Sexe	8
3-Phototype	8
4-Profession	9
5-Origine géographique	9
6-Exposition solaire	10
7-Lésions précancéreuses	10
II-LA CLINIQUE	10
1-La taille	10
2-Siège	11
3-Nombre des lésions	11
4-Aspect clinique	11
5-Délai de consultation	12
III-ANATOMIE PATHOLOGIE	12
1-Types histologiques	12
2-Facteurs Histopronostiques	13
IV-BILAN D'EXTENSION	15
1-Examens complémentaires réalisés	15
2- Bilan des métastases	16
V -TRAITEMENT	18
1- Traitement Chirurgical	18
2- Traitement Adjuvant	21
3- La surveillance post-opératoire	21
VI- Evolution	22
VII- Les cas cliniques	28
DISCUSSION	36
I- Définitions	37
II-Rappel Histologique	37
1. L'Épiderme	38
1. Le derme :	38
2. L'hypoderme :	41
3. Les annexes cutanées :	41

4. L'Innervation de la peau :	41
5. La vascularisation de la peau :	42
6. L'Innervation de la peau :	42
III-Anomalies génétiques impliquées dans le mélanome	42
1 - Voie B-raf	43
2- Voie C-kit	45
3- voie CDKN2A/p16 et p14/ARF	47
4- les autres gènes impliqués dans le mélanome	48
IV-Étude Épidémiologique	52
1- Données statistiques	52
2- facteurs de risque	55
3- Phototype	56
4. Lésions précancéreuses	57
5. Antécédents personnels	58
6. Antécédents familiaux	59
7. Etat immunitaire et infections	60
8. traumatisme	60
9. Autres facteurs de risque	61
V-Étude Clinique	62
1- examen clinique	62
2- La Dermatoscopie	63
VI-Étude Anatomopathologique	65
1- Histogenèse du mélanome	65
2-Diagnostic anatomopathologique	66
3. classification histologique	74
VII - Bilan d'extension et classification	76
1- Bilan d'extension	76
2- classification	84
VII -Traitement	88
1- Les moyens thérapeutiques	88
2- Les indications thérapeutiques	95
IX- Surveillance-complications du traitement	104
X-Évolution et Pronostic	108
1- Évolution	108
2- Pronostic	111
XI - Prévention	119
1- la prévention primaire	119
2-la Prévention secondaire	121
3-la Chimio-prévention	122
CONCLUSION	123
ANNEXES	126

RÉSUMÉS.....131

BIBLIOGRAPHIE.....138



INTRODUCTION

Le mélanome est une prolifération tumorale développée aux dépens des mélanocytes, cellules localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme au sein des *kératinocytes* dont la fonction principale est la synthèse de la mélanine et il représente moins de 10% des cancers cutanés au Maroc mais il est de loin le plus mortel étant responsable de 75% des décès liés aux cancers cutanés en France. [1-2]

Son incidence est en augmentation dans les pays à race blanche (3 à 7% chez les caucasiens) avec une augmentation simultanée de la mortalité. Dans les populations hispaniques et afro-américaines, l'incidence est plus faible mais ces groupes ethniques ont plus de risque de développer des mélanomes à potentiel métastatique plus élevé avec un plus mauvais pronostic.

En Afrique, les mélanomes sont peu fréquents, mais souvent épais de type nodulaire ou acrolentigineux avec des métastases ganglionnaires précoces. [2]

Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle qui dépend principalement de l'interaction entre le type de peau et l'exposition aux UV (période et intensité) et de facteurs individuels (origines ethniques, facteurs génétiques, pigmentation de la peau, comportement).

L'examen histologique permet de confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur et de déterminer les critères histo-pronostiques : Degrés d'invasion (classification de Clark) et l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow).

Le mélanome cutané est le plus agressif des cancers de la peau et sa dangerosité provient de sa grande capacité à former des métastases. A l'heure actuelle, la prévention et la détection précoce de la lésion primitive restent les seuls moyens d'aboutir à une guérison.

Jusqu'à maintenant, peu de solutions existaient dans la prise en charge du mélanome métastatique reposant essentiellement sur une chimiothérapie dite « palliative » c'est-à-dire prodiguée dans le but de soulager les symptômes sans visée curative.

Actuellement, le développement de la biologie moléculaire a permis d'aborder les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et de mettre en lumière des gènes impliqués dans cette évolution. Toutefois, des difficultés importantes persistent : il existe une

grande variabilité dans l'expression de ces gènes non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi selon les stades de la maladie, locaux ou métastatiques, par ailleurs, certaines des mutations retrouvées au cours du mélanome peuvent également être présentes dans des lésions bénignes (naevus). La variabilité génotypique associée au mélanome rend le ciblage thérapeutique complexe et constitue actuellement un défi majeur en termes de traitement.

L'objectif du présent travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques des mélanomes cutanés malins dans notre population, d'étudier ses aspects cliniques et histologiques et de faire le point sur la prise en charge thérapeutique dans ses différents stades.



I. PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur sept ans et demi de juin 2006 à janvier 2014 portant sur 33 patients colligés au service de Chirurgie Plastique, reconstruction esthétique et Brûlés du *CHU Mohammed VI de Marrakech*.

II. METHODES

Nous avons recueilli pour chaque patient, moyennant une fiche d'exploitation individuelle (Annexe 1) : l'âge, le sexe, le phototype, l'origine géographique, la profession et les antécédents personnels et familiaux.

Un examen clinique a été réalisé permettant de noter les caractéristiques de la tumeur: le siège, nombre des lésions, l'aspect clinique et la taille

Tous nos patients ont eu une confirmation anatomopathologique par biopsie de la lésion tumorale.

Des signes de dissémination régionale (palpation des aires ganglionnaires cervicales, inguinales ...) et métastatique ont été recherchés au cours d'un examen clinique complet.

Un bilan complémentaire paraclinique a été réalisé, selon les orientations cliniques, afin de déterminer l'extension tumorale locale, régionale et à distance.

Les patients ont été traités chirurgicalement au service.

Nous étions confrontés à de nombreuses difficultés, notamment le manque de certaines données concernant essentiellement l'évolution et le suivi postopératoire des patients.

III. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

- Tout patient avec un mélanome confirmé par une étude anatomo-pathologique documentée, vu et traité au service de Chirurgie Plastique, reconstruction esthétique et Brûlés au CHU Mohammed VI de Marrakech et dont les dossiers sont exploitables.

IV. Critères d'exclusion

Ont été éliminés de cette étude :

- Le mélanome qui survient sur une génodermatose comme par exemple : Xeroderma pigmentosum.
- Les dossiers inexploitables par manque d'informations.

33 cas ont alors été inclus.



RÉSULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1. AGE

L'âge des patients de notre série varie entre 16 et 97 ans, avec un âge moyen de 61 ans.

2. Sexe

Parmi les 33 cas étudiés, il y avait 15 hommes et 18 femmes, le sexe ratio H/F était donc 0,83 H/ 1F.

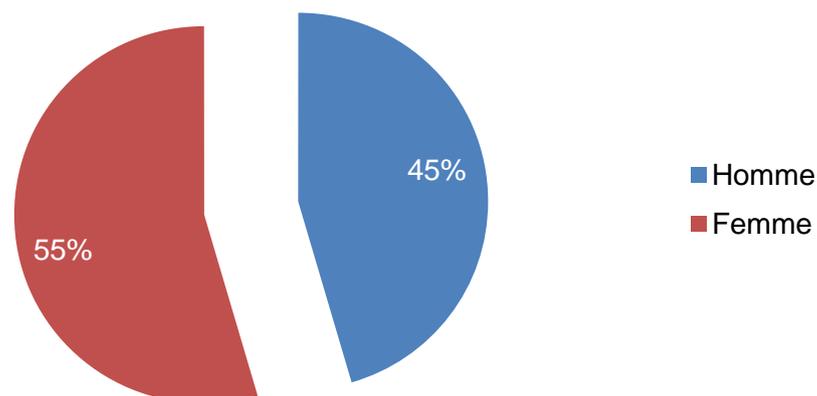


Figure 1 : répartition des malades selon le sexe

3. Phototype(voir annexe 2)

Dans notre étude : 14 patients (42%) avaient un phototype du groupe III, 14 avaient un phototype du groupe IV (42%), 3 avaient un phototype du groupe V (9%), et 2 avaient un phototype du groupe II (6%).

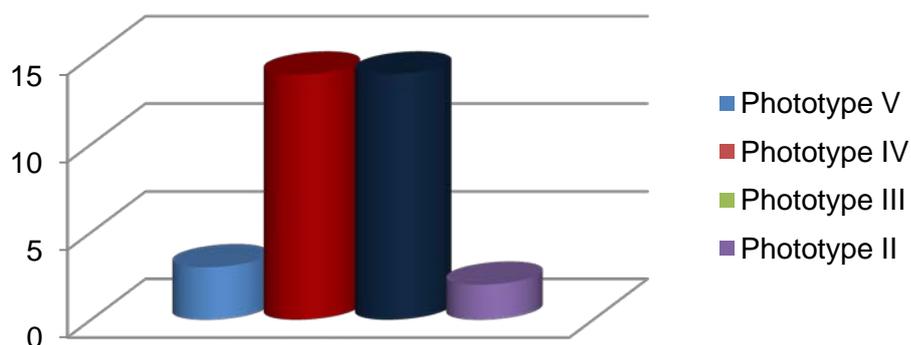


Figure 2 : répartition des patients selon le phototype

4. profession

La profession a été précisée chez 20 patients.

Tableau I : profession des patients de l'étude

Profession	Femme au foyer	Agriculteur	La marine	Enseignant-Etudiante	Imprécise
Nombre	13	4	1	2	13
Pourcentage	39%	13%	3%	6%	39%

5. Origine géographique

L'origine géographique des patients dans notre étude n'a été précisée que chez 24 personnes : vingt et une personnes proviennent de la région province Marrakech-Tensift-al Haouz, trois personnes proviennent de la région Tadla-Azillal et 64% des patients ont une origine non précisée.

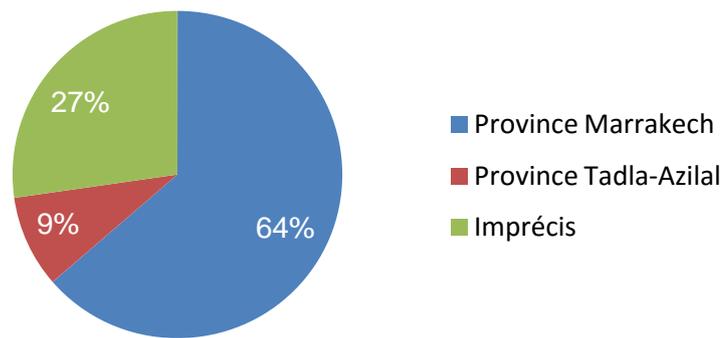


Figure 3 : répartition des patients selon l'origine géographique

6. Exposition solaire

Dans notre étude, 30 patients, soit 91 % avaient noté une exposition solaire chronique durant leur vie.

7. Lésions précancéreuses

Pour la majorité des patients, la présence ou l'absence des lésions préexistantes qui pourraient faire le lit de Mélanome malin n'a pas pu être précisé. Cependant, on a relevé dans les antécédents locaux :

- sept cas qui présentent un mélanome sur naevi préexistant.
- Trois cas de mélanome sur mélanose de Dubreuil

II. LA CLINIQUE

1. taille

La taille des lésions dans notre étude varie entre 0,5cm et 10cm avec une moyenne de 4.19 cm.

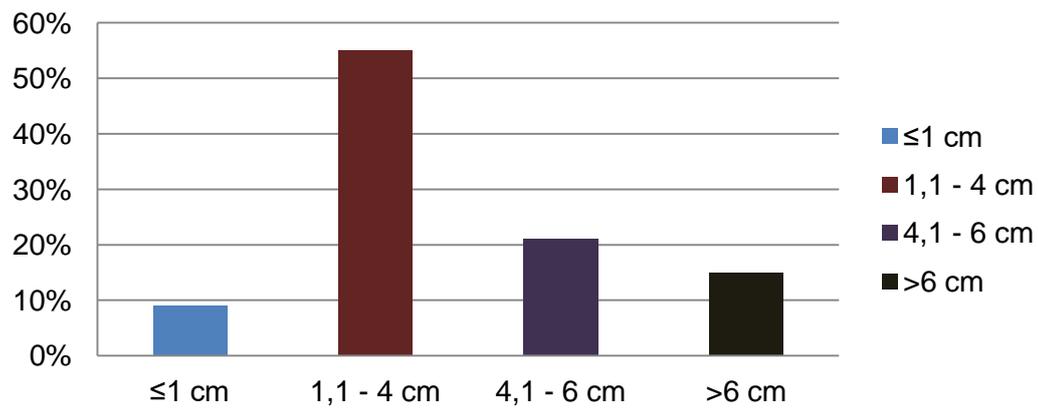


Figure 4 : répartition des patients selon la taille clinique des lésions

On note à partir de cet histogramme que la taille des lésions de notre série est supérieure à 1 cm dans 90 % des cas.

2. siège :

Dans notre série, on note que le mélanome est localisé au niveau de la plante du pied

Dans 73% des cas, la joue dans 12% des cas, scalp dans 9% et Orteil dans 6% des cas.

Tableau II : différentes localisations des lésions

Localisation du mélanome	scalp	Joue	Plante du pied	Orteil (unguéal)
Nombre de cas	3	4	24	2
Pourcentage	9%	12%	73%	6%

3. Nombre des lésions :

- Dans notre série, 28 patients (88%) avaient une seule lésion au moment du diagnostic et 5 patients avaient deux lésions et plus.

Tableau III : répartition des patients selon nombre de la lésion

	Patients avec 1 lésion	Patients avec 2 lésions	Patients avec 3 lésions	Patients avec multiples lésions
Nb cas	29	2	1	1
Pourcentage	88%	6%	3%	3%

4. Aspect clinique :

-Dans notre série, douze patients avaient une lésion nodulaire, quinze patients avec une lésion ulcéro-Bourgeonnante et six patients avec une lésion ulcérée.

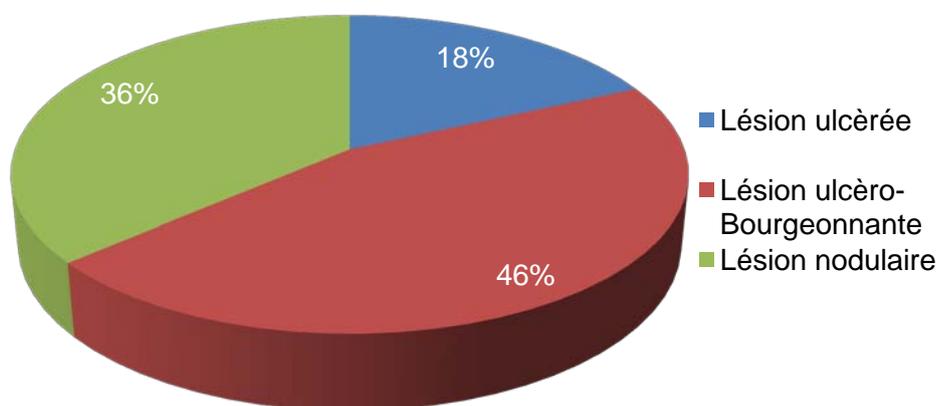


Figure 5: les différentes morphologies des lésions cancéreuses

5. délai de consultation

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation varie entre 20 jours et 8 ans avec un délai moyen de consultation de 2 ans.

III. ANATOMIE PATHOLOGIE

1. Types histologiques :

Dans notre série, huit patients avaient un mélanome de type nodulaire. Vingt patients ont présenté un mélanome de type Acrolentigineux. Deux patients ont présenté un mélanome de type SSM et trois cas de mélanose de Dubreuil.

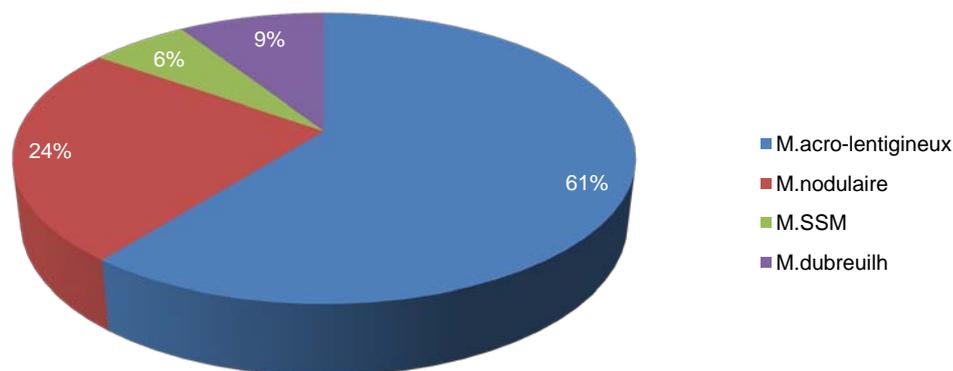


Figure 6 : répartition des cas selon type histologique

2. Facteurs Histopronostiques :

L'étude histologique des cas de mélanome diagnostiqué a révélé que :

- ❖ L'indice de Breslow varie entre 2 mm et 12 mm :

Tableau IV : corrélation entre indice de Breslow et type histologique

Type histologique	Breslow (en mm)			
	≤1	1,1 - 2	2,1 - 4	>4
M. Nodulaire (8 cas)	-	25% (2)	25% (2)	50% (4)
M.Acrolentigineux (20 cas)	-	5% (1)	60% (12)	35% (7)
M.SSM (2 cas)	-	100% (2)	-	-
M. de Dubreuil (3 cas)	-	33% (1)	33% (1)	34% (1)
Total (33 cas)		6	15	12

- A partir des données du tableau, on note que le mélanome nodulaire est dans la moitié des cas à un indice de Breslow supérieur à 4 mm.

- On note aussi que le mélanome Acrolentigineux, ayant dans 95% des cas, un indice de Breslow > 2mm.
- On note aussi qu'indice de Breslow est supérieur > 2 mm dans 27 cas (82%)

Pour avoir une corrélation plus précise entre la taille clinique et l'indice de Breslow, nous avons réparti les patients entre les différents groupes, en fonction de la taille tumorale clinique (< 1 cm, de 1,1 à 4 cm, de 4,1 à 6 cm et >6cm) et L'indice de Breslow (< 1 mm ; 1,1 -2mm ; 2,1-4mm et > 4mm)

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau V : corrélation entre indice de Breslow et la taille clinique

		Indice de Breslow (mm)			
		≤ 1	1,1-2	2,1-4	> 4
Taille clinique (cm)	≤ 1 (3 cas)	-	33%(1)	33%(1)	34%(1)
	1,1-4 (18 cas)	-	17%(3)	50%(9)	33%(6)
	4,1-6 (7 cas)	-	29%(2)	57%(4)	14%(1)
	> 6 (5 cas)	-	-	20%(1)	80%(4)

- ❖ le Niveau de Clark était à II chez deux malades (6%), III chez six patients (18%), IV chez seize patients (48%) et V chez neuf patients (27%)

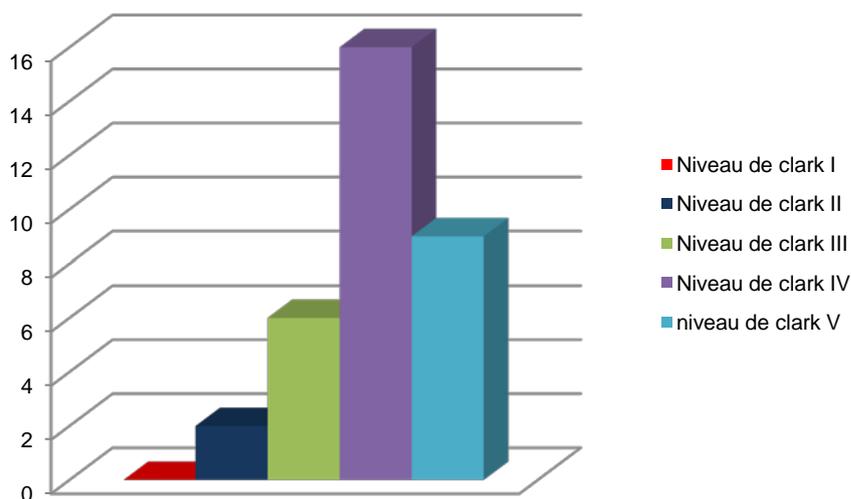


Figure 7: répartition des patients selon le niveau de Clark

IV. BILAN D'EXTENSION

1. Examens complémentaires réalisées :

1-1 Bilan d'extension local :

- Radiographie locale a ete réalisée chez deux patients présentant des mélanomes cutanés avec suspicion d'infiltration locale.
- ✓ Deux patients avec mélanome de la plante du pied : épaissement des parties molles sans lésion osseuse visible en regard

1-2 Bilan d'extension général :

- Echographie des aires ganglionnaires réalisée chez 22 patients :
 - ✓ Chez 14 patients, l'échographie a objectivé des adénopathies, dont trois sont d'allure suspectes.
 - ✓ Chez 8 patients, l'échographie des aires ganglionnaire était normale.
- Radiographie thoracique est réalisée chez 31 patients soit dans le cadre du bilan d'extension ou dans le cadre du bilan préopératoire.
- Echographie abdominale est réalisée chez 7 patients
- 6 patients avec une échographie abdominale normale
 - ✓ Un patient avec échographie objectivant lésions hépatique des segments IV et I suspect.
- Un scanner thoraco-abdominal-pelvien a été réalisé chez seize patients dont :
 - ✓ 4 patients avec TDM abdomino-pelviene qui a objectivé des adénopathies de taille millimétrique, d'allure inflammatoire.
 - ✓ 1 patient avec TDM abdomino-pelviene qui a objectivé des adénopathies nécrosées.
 - ✓ 1 patient avec TDM abdomino-pelviene qui a objectivé lésion hépatique des segments IV et I d'allure secondaire.

- ✓ 2 patients avec TDM abdomino-pelvienne qui a objectivé des adénopathies centimétriques d'allure suspectes.
- un scanner cranio-facial a été réalisé chez un patient avec trois nodules juxtaposés au niveau de la joue droite et qui a objectivé, un processus tissulaire bourgeonnant des parties molles de la région sous orbitaire droite sans signe d'atteinte osseuse.
- Une TDM cérébrale a été réalisée chez une patiente de 83 ans, avec des multiples nodules au niveau temporo-pariétal gauche et qui a objectivé une tumeur pariétale gauche avec effraction totale de la table interne et extension méningée.
- IRM corps entier a été réalisée chez une patiente avec mélanome de la plante du pied et qui a objectivé hypersignaux au niveau des ganglions cervicaux, axillaires droits, iliaques et inguinaux bilatéraux de taille infra centimétrique.

2. Bilan des métastases :

Les métastases sont Retrouvées chez 13 patients (39%) :

- un patient avec métastases cérébrales.
- 11 patients avec métastases ganglionnaires.
- hépatiques chez un patient.

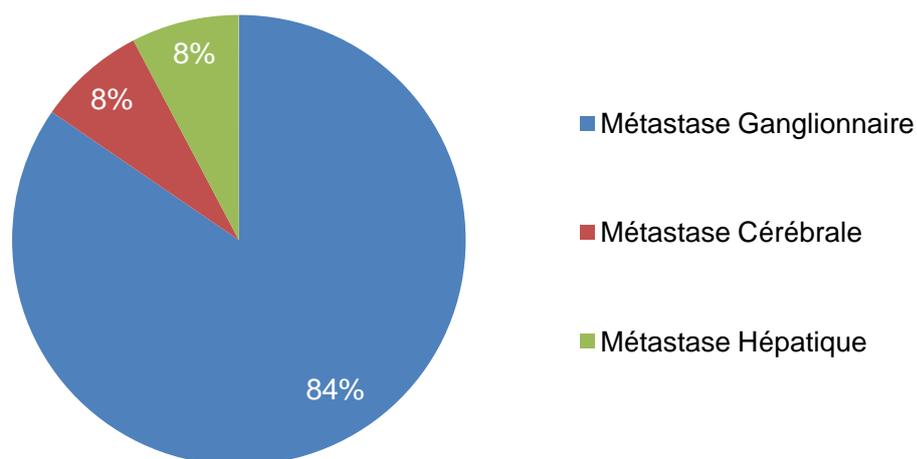


Figure 8 : Localisation des métastases

Nous avons évalué la corrélation entre le type histologique et le type de métastases et indice de Breslow et niveau de Clark. Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau VI : Répartition des métastases selon le type histologique, l'indice de Breslow et niveau de Clark

Type histologique du mélanome	Type des métastases	Niveau de Clark	Indice de Breslow
M.Acrolentigineux	Hépatique	III	2
M. Nodulaire	Cérébrale	V	9
M. Nodulaire	Ganglionnaire	IV	3
M. type SSM	Ganglionnaire	III	2
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	III	4
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	IV	3,5
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	IV	10
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	V	7
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	V	10
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	II	3
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	IV	3
M. Nodulaire	Ganglionnaire	V	9
M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	V	12

Nous avons évalué la corrélation entre le type histologique et le développement de métastases. Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau VII : corrélation entre le type histologique et le développement de métastases

Type histologique	Présence des métastases	Absence des métastases	Nombre de cas
M.Acrolentigineux	45% (9)	55% (11)	20
M. Nodulaire	37% (3)	63% (5)	8
M.SSM	50% (1)	50% (1)	2
M.de Dubreuil	0%	100% (3)	3

A partir des données des tableaux VI et VII on note que :

- Les cas du mélanome type SSM ont présenté des métastases (ganglionnaires) dans 50% des cas.
- le mélanome Acrolentigineux a présenté des métastases (ganglionnaire et viscérale) dans 9 cas sur 20 (45%).

- le mélanome Nodulaire a présenté des métastases (ganglionnaire et viscérale) chez 37, 5 % des cas.
- Par contre on note l'absence de métastases dans la mélanose de Dubreuil.

Nous avons aussi évalué la corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :

Tableau VIII : corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases

Indice de Breslow (mm)	Présence des métastases	Absence des métastases	Nombre de cas
≤ 1	-	-	0
1,1-2	33%(2)	67%(4)	6
2,1-4	33%(5)	67%(10)	15
> 4	50% (6)	50% (6)	12

- On note que les patients ayant un indice de Breslow > 4mm ont développé des métastases dans 50 % des cas. Alors que les cas qui ont eu un indice de Breslow inférieur à 4mm ont développé des métastases dans 33 % des cas.
- A partir des données du bilan d'extension et les résultats du curage ganglionnaire, nous avons reparti les patients en fonction de la classification AJCC 2009, Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau IX : Classification TNM de l'AJCC des cas mélanome de l'étude.

Stade	Nombre de cas	
0	-	
I	IA	0
	IB	4
II	IIA	9
	IIB	2
	IIC	5
III	IIIA	1
	IIIB	7
	IIIC	3
IV	-	2

A partir de ce tableau on note 4 malades (12%) sont classé stade I (IB), 16 malades (49%) classés en stade II, 11 malades (33%) classés en stade III et deux malades (6%) sont classé en stade IV.

V. TRAITEMENT

1. Traitement Chirurgical

1-1 EXERESE DE LA TUMEUR :

- 32 patients ont subis une exérèse chirurgicale
- les marges d'exérèse cutanée varient 1 cm et 3cm et dépend de l'épaisseur de la tumeur selon schéma suivant :
 - Mélanome de 0-1 mm: 1 cm ;
 - Mélanome 1,01-2 mm : 1-2 cm ;
 - Mélanome de 2,01-4 mm : 2 cm ;
 - Mélanome > 4 mm : 2-3 cm
- les marges de l'exérèse profonde emportant tout l'hypoderme.

1-2 Curage ganglionnaire

- le curage ganglionnaire est réalisé chez 19 patients (59 %) :
 - ✓ 13 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de nécessité (les ganglions lymphatiques sont cliniquement envahis)
 - ✓ 6 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de principe (ganglions impalpables et/ou avec un indice de Breslow > 4mm)

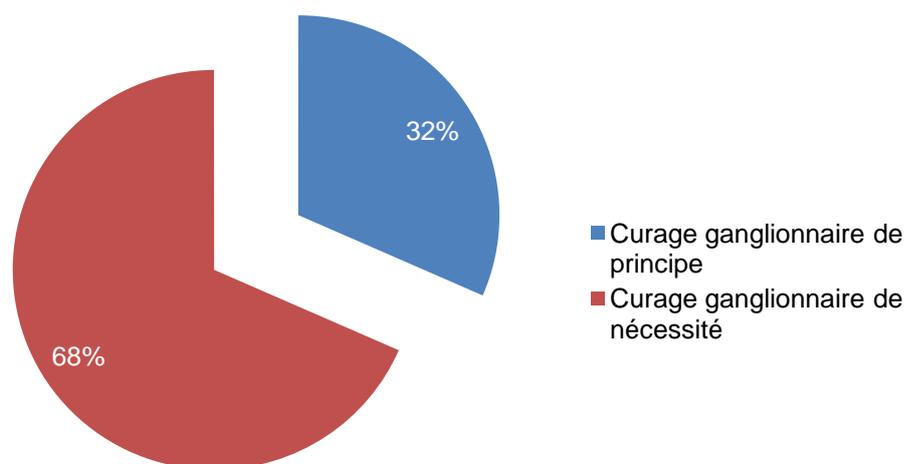


Figure 9 : répartition des patients selon type du curage ganglionnaire

- Les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire :
 - ✓ 8 curages ont objectivé des ganglions réactionnels
 - ✓ 11 curages ont objectivé des ganglions métastatiques selon le tableau suivant :

Tableau X : résultats anatomo-pathologiques des curages ganglionnaires en fonction du type histologique

Curage ganglionnaire	Types histologiques	Résultats anatomopathologiques
1	M.Acolentigineux	3 N+/8
2	M.Nodulaire	2 N+/4
3	M.Acolentigineux	2 N+/6
4	M.Acolentigineux	3 N+/3
5	M.Acolentigineux	3 N+/8
6	M.Acolentigineux	2 N+/8
7	M.Acolentigineux	2 N+/6
8	M.type SSM	5 N+/5 avec effraction capsulaire
9	M.Acolentigineux	2 N+/3
10	M.Nodulaire	3 N+/8
11	M.Acolentigineux	2 N+/6

1-3 Mode de réparation de la perte de substance :

Le mode de réparation de la perte de substance chez les patients opérés :

- 5 patients ont bénéficié d'une suture directe
- 26 patients ont bénéficié d'une greffe cutanée
- une patiente a bénéficié d'un lambeau neuro-sural

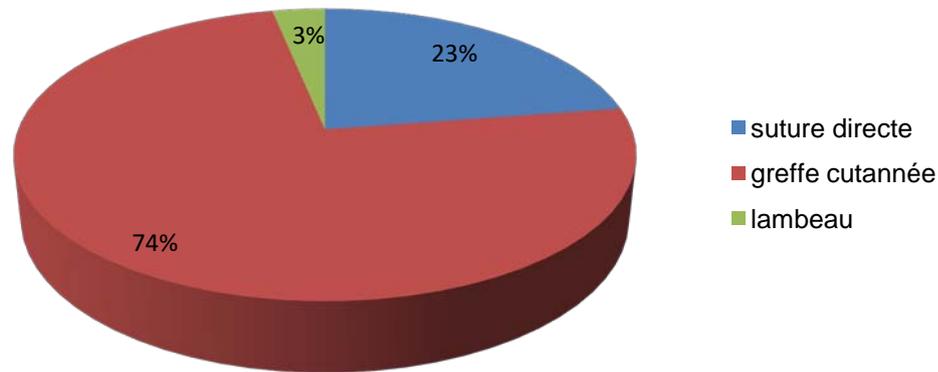


Figure 10 : répartition patient selon mode de réparation cutanée

2. TRAITEMENT ADJUVANT

- concernant le traitement adjuvant :

- Une patiente n'est pas été opérée pour raison de son état général précaire, elle était adressé au service d'oncologie pour prise en charge.
- Tout les autres patients opérés ont été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge post-exérèse vu le potentiel métastatique du mélanome.

3. la surveillance post-opératoire

Le rythme de surveillance a suit le plan suivant :

- ✓ Rythme de surveillance : soins locaux 2 fois /j jusqu'à la cicatrisation complète et voir en consultation 1F /mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 5 an puis tous les ans.

- ✓ Surveillance para-clinique en fonction des signes d'appel.

VI. Evolution

- L'évolution des patients de l'étude a été marquée par :

Sur le plan carcinologique :

- ✓ 3 patients ont présenté une récurrence locale au niveau de la plante du pied avec métastases ganglionnaires et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur avec curage ganglionnaire.
- ✓ deux patients ont présenté une récurrence locale au niveau de la plante du pied et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur.
- ✓ Trois patientes ont présenté une métastase ganglionnaire pour laquelle elles ont eu un deuxième curage ganglionnaire.
- ✓ 18 patients n'ont présenté, ni récurrence locale, ni métastases.
- ✓ un décès chez une patiente qui a présenté un mélanome d'emblée métastatique (métastases cérébrales).
- ✓ 6 patients sont perdus de vue.

Sur plan reconstruction :

- ✓ 24 patients ont présenté une bonne évolution (20 patients avec greffe cutanée et une patiente avec lambeau cutané et 3 patients avec suture directe)
- ✓ 4 patients ont présenté une lyse d'une greffe cutanée suivie en cicatrisation dirigée.
- ✓ 1 patiente a présenté lâchage des sutures.
- ✓ L'évolution plastique est imprécisée chez 3 patients.

A partir de l'analyse des résultats statistiques de l'évolution de nos patients, on note que :

- Parmi les 8 patients dont l'évolution a été marquée par une récurrence et/ou métastases, on avait 6 cas de mélanome Acrolentigineux (30% des mélanomes Acrolentigineux dans l'étude), un cas de mélanome nodulaire (12,5 % des cas mélanome nodulaire dans

l'étude) et un cas de mélanome de type SSM (50% des cas mélanome type SSM dans l'étude).

- Parmi les 18 patients dont l'évolution a été marquée par une bonne évolution à moyen terme, on avait 8 cas de mélanome Acrolentigineux (40% des mélanomes Acrolentigineux dans l'étude), 6 cas de mélanome nodulaire (75% des cas mélanomes nodulaire dans l'étude), 3 cas de mélanome de Dubreuil (100% des cas de mélanome de Dubreuil dans l'étude) et un cas de mélanome type SSM (50% des cas de mélanome type SSM).
- un décès chez une patiente qui a présenté un mélanome nodulaire avec des métastases cérébrales.

Tableau XI : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement

localisation	Type histologique	Métastase	Traitement	Evolution
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M SSM	Ganglionnaire	exérèse avec curage	métastase ganglionnaire et bonne évolution sur le plan plastique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Hépatique	exérèse avec curage adressé au service d'oncologie (chimio)	métastase ganglionnaire et bonne évolution sur le plan plastique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	imprécise
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et perdue de vue sur plan carcinologique
gros orteil	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	amputation du gros orteil avec curage et adressé au service d'oncologie	métastase ganglionnaire et bonne évolution sur le plan plastique
Plante du pied	M. Nodulaire	Ganglionnaire	exérèse avec curage	récidive+ métastase + lyse du greffe
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique

Tableau XI : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement (suite)

localisation	Type histologique	Métastase	Traitement	Evolution
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
scalp	M. Nodulaire	effraction totale de la table interne et extension méningée	adressé au service d'oncologie (chimio+radio)	Décès
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse	récidive+ métastase + lyse du greffe
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	Exérèse	récidive+ métastase + lyse du greffe
Plante du pied	M. Nodulaire	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Joue	M. Nodulaire	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	Exérèse	récidive +lyse sur le plan plastique (sutures)

Tableau XI : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement (suite)

localisation	Type histologique	Métastase	Traitement	Evolution
Joue	M. Dubreuil	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
scalp	M. Nodulaire	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Joue	M.SSM	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
scalp	M.Dubreuilh	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	Exérèse	récidive +lyse de greffe
Joue	M.Dubreuilh	-	Exérèse	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	imprécise
gros orteil	M.Acrolentigineux	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et perdue de vue sur plan carcinologique

Tableau XI : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement (suite)

localisation	Type histologique	Métastase	Traitement	Evolution
Plante du pied	M.Acrolentigineux	Ganglionnaire	exérèse avec curage	imprécise
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M. Nodulaire	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et perdue de vue sur plan carcinologique
Plante du pied	M. Nodulaire	Ganglionnaire	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M. Nodulaire	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique
Plante du pied	M.Acrolentigineux	-	exérèse avec curage	bonne évolution sur le plan plastique et carcinologique

VII. Les cas cliniques

❖ Cas 1



Figure 11 : Patiente de 63 ans, qui présente une lésion noirâtre ulcère-bourgeonnante de la plante du pied gauche évoluant depuis 2 ans, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin Acro-lentigineux.



Figure 12 et 13 : Exérèse du mélanome avec des marges d'exérèse de 1 cm



Figure 14 : Reconstructions de la perte de substance par une greffe cutanée.

❖ **Cas 2**



Figure 15 et 16 : Patiente de 70 ans, qui présente une lésion noirâtre ulcérée du talon gauche évoluant depuis 4mois avec des adenopathies inguinales gauche, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin Acro-lentigineux.



Figure 17-18 et 19 : Exérèse du mélanome avec des marges d'exérèse de 3 cm avec un curage inguinal gauche.

❖ Cas 3



Figure 20-21 : Patiente de 74 ans, qui présente une Tumeur noirâtre ulcéro-bourgeonnante de 4cm/ 4cm en regard de la tablette unguéale du gros orteil droit évoluant depuis 5 mois avec des adenopathies inguinales droite, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin Acro-lentigineux



Figure 22-23 : Exérèse de la tumeur (amputation du P3) avec reconstruction par lambeau de redrapage de la peau plantaire.

❖ Cas 4



Figure 24 : Patient de 97 ans, qui présente une lésion nodulaire bien limitée rougeâtre de la plante du pied droit évoluant depuis 1 an avec des adénopathies inguinales droite, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin Acro-lentigineux.

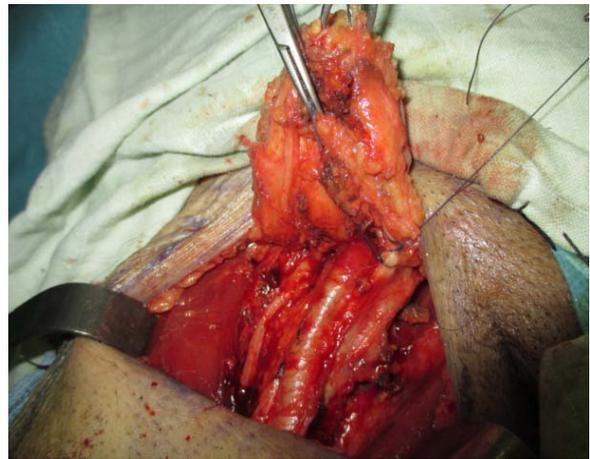


Figure 25-26 : Exérèse du mélanome avec des marges d'exérèse de 2 cm avec un curage inguinal droit.

❖ Cas 5



Figure 27-28 : Patient de 78 ans, qui présente des nodules pigmentés juxtaposés au nombre de 3 au niveau de la joue droite évoluant depuis 1 mois, le diagnostic anatomopathologique était une mélanose de Dubreuil.



Figure 29-30 : Exérèse de la tumeur avec des marges de 1cm du bord libre de paupière et 3cm jugal.



Figure 31 : Reconstruction de la perte de substance par une greffe cutanée.

❖ **Cas 6**



Figure 32-33 : Patiente de 44 ans, qui présente une lésion ulcérée au niveau de la plante du pied droit évoluant depuis 9 mois, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin acrolentigineux.



**Figure 34-35 : Exérèse de la tumeur avec des marges de 2cm,
avec un curage inguinal droit**



DISCUSSION

I. Définitions : [4, 5]

Mélanome": terme issu du grec « mélas »: noir et « oma »: tumeur.

C'est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes (cellules qui synthétisent la mélanine qui est à l'origine de la pigmentation de la peau), apparaissant le plus souvent sur la peau ou rarement sur les muqueuses. Le plus souvent de novo ou plus rarement sur un naevus préexistant.

Le terme naevus, désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau.

Ces tumeurs mélanocytaires, sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des Mélanocytes (dépôts de mélanine sans prolifération cellulaire), comme les tâches café au lait, et les éphélides du sujet roux et lentigos solaires du sujet âgé.

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE [6, 7, 8]

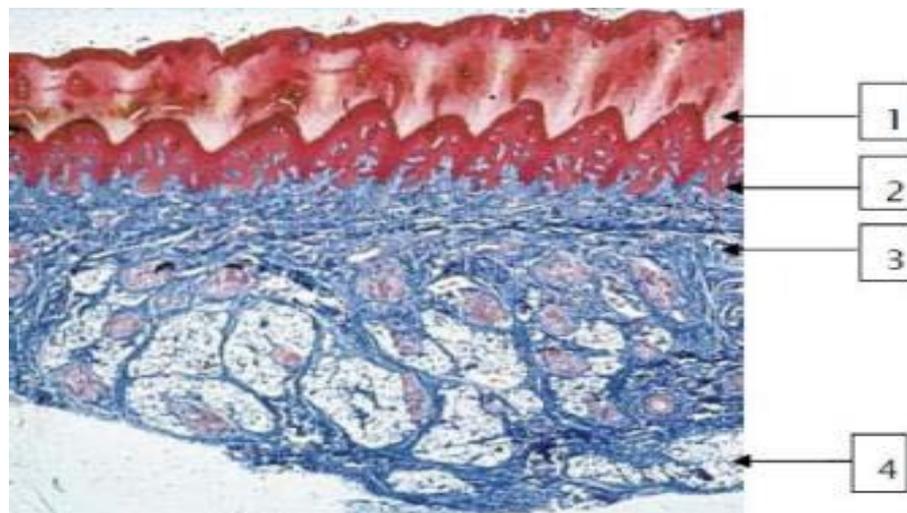


Figure 36 : Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu) [6].

1: L'épiderme ; 2: Jonction dermo-épidermique ; 3: Derme ; 4: Hypoderme.

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 36).

1. L'Epiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres et des canaux sudorifères.

Il est mis au contact du derme par un ensemble de structures désignées sous le nom de jonction dermo-épidermique.

1-1 Les kératinocytes :

Le kératinocyte est la cellule épidermique essentielle, il modifie sa morphologie suivant sa situation dans les couches de l'épiderme et son état de maturation. On distingue ainsi plusieurs couches au niveau de l'épiderme

- ✓ La couche basale ou germinative : cellules cubiques ou prismatiques, prolifèrent par division mitotique et assurent le renouvellement de l'épiderme.
- ✓ La couche à épines ou spinocellulaire : les cellules commencent à s'aplatir, mais leur noyau et organites cytoplasmiques sont intacts. Les épines observées en microscopie optique correspondent à des systèmes de jonction appelés : Desmosomes.
- ✓ La couche granuleuse : cellules très aplaties, les noyaux commencent à dégénérer et surtout commencent à apparaître les grains de kératohyaline.
- ✓ La couche de transition appelée également couche claire.
- ✓ La couche cornée est formée de kératinocytes ayant perdu leur noyau et leurs organites

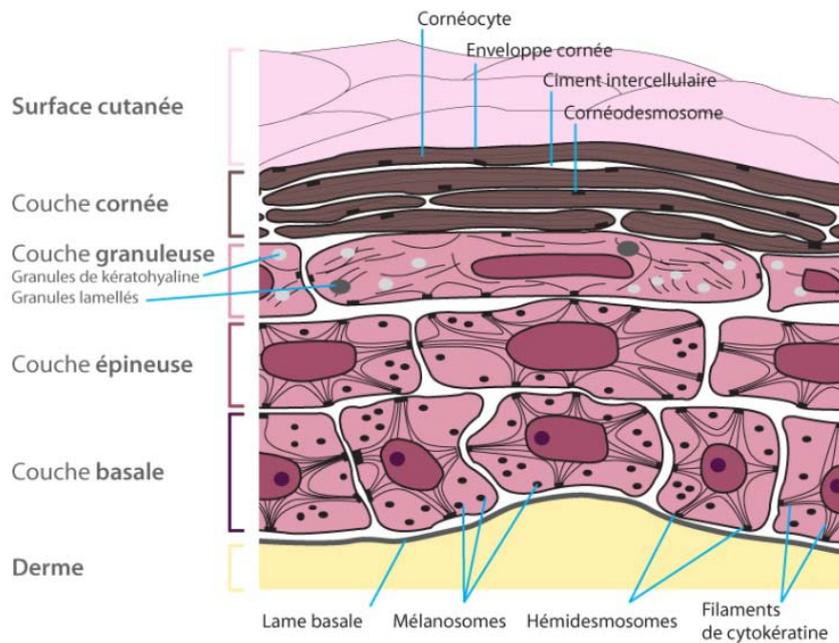


Figure 37 : Les Différentes couches de l'épiderme [6]

1-2 Les mélanocytes :

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques. Les mélanocytes sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaire avec les cellules voisines, notamment les tonofilaments et les desmosomes. Par contre, on note la présence de filaments intermédiaires de vimentine et de mélanosomes.

Les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes s'insinuent entre les kératinocytes représentant avec eux l'unité épidermique de mélanisation (UEM). Une UEM = un mélanocyte + une quarantaine de kératinocytes.

Le nombre des mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Ainsi, leur densité est de 2000/mm² pour la peau de la face et de 1000/mm² pour celle du corps. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments mélaniques que ces cellules produisent.

En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunohistochimiques (HMB 45, anticorps anti-protéine S100, Melan A par exemple).

1-3 Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme, pourvues de corps cellulaires peu colorés, riches en lysosomes, et contiennent des inclusions caractéristiques appelées « corps de Birbeck » qui sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi.

Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes.

1-4 Les cellules de Merkel :

Ces cellules appartiennent au système neuroendocrinien diffus et sont situées dans la couche basale. Ressemblent morphologiquement aux cellules basales avec deux différences :

- ✓ Possèdent des granules neuroendocrines arrondis entourés par une membrane.
- ✓ des terminaisons nerveuses amyéliniques intra-épithéliales viennent au contact de ces cellules.

Elles jouent un rôle sensoriel et neuro-sécrétoire

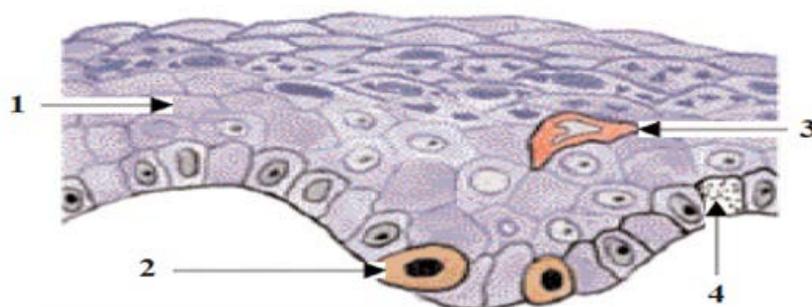


Figure 38 : les 4 populations cellulaires de l'épiderme [6]

(1 : Kératinocytes, 2 : Mélanocytes, 3 : cellules immunocompétentes, 4 : cellules de Merkel)

2. Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif de soutien riche en vaisseaux sanguins, il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux, les corpuscules tactiles ainsi que des cellules dendritiques d'origine médullaire, il s'organise en deux couches :

- couche sous épithéliale appelée également derme papillaire: la plus superficielle : composée de tissu conjonctif lâche avec de fines fibres élastiques. La surface de la frontière avec l'épiderme est augmentée par la présence de petites expansions en forme de mamelons (papilles dermiques).
- couche réticulaire : la plus profonde : plus dense que la précédente avec des fibres de collagène en faisceaux et des fibres élastiques enchevêtrées en plexus.

3. L'hypoderme :

Il s'agit de tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous jacents. Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux), des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface.

4. Les annexes cutanées :

4-1 Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur, leur portion sécrétrice est entourée de cellules myoépithéliales, siège dans le derme profond, leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère.

Ces glandes sont de deux types : Eccrines, réparties sur tout le tégument et apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires.

4-2 Le follicule pilo-sébacé :

Le follicule pilo-sébacé comprend la tige pileuse, les enveloppes épithéliales qui lui donnent naissance et la glande sébacée annexée au poil.

Les glandes sébacées, sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, sécrétant le sébum. Leur portion sécrétrice est formée d'une ou de plusieurs alvéoles dilatées en sacs. Leur canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil.

4-3 Les ongles :

Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation.

5. La vascularisation de la peau :

Composée de 3 réseaux anastomotiques parallèles à la surface cutanée. Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques suivent le trajet du réseau veineux.

6. L'Innervation de la peau :

Le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs provenant du Système nerveux autonome, et des terminaisons nerveuses des voies de la Sensibilité, myélinisées ou amyéliniques

III. anomalies génétiques impliquées dans le mélanome

Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome

- Voie B-raf : 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle (SSM).

- Voie C-kit (CD117) : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome.
- Voie CDKN2A/p16 and p14/ARF : 35% à 40% des mélanomes familiaux.

1. Voie B-raf

1-1 Gène B-raf :

Le gène BRAF fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine qui aide à transmettre des signaux chimiques depuis l'extérieur de la cellule vers le noyau de la cellule. Cette protéine fait partie d'une voie de signalisation connue sous le nom de la voie RAS / MAPK, ce qui permet de commander plusieurs fonctions cellulaires importantes. Plus précisément, la voie RAS / MAPK régule la croissance et la division (prolifération) des cellules, le processus par lequel les cellules matures pour exécuter des fonctions spécifiques (différenciation), le mouvement des cellules (de migration), et l'autodestruction des cellules (apoptose). La signalisation chimique par cette voie est essentielle pour le développement normal avant la naissance.

Ce gène [9] code pour une sérine-tyrosine kinase. Le B-raf se localise au niveau du bras long q du chromosome 7 (7q34) entre deux gènes appelés NDUFB2

Sa taille recouvre approximativement 199.622 bases et code pour une protéine (B-raf) de 766 acides aminés.

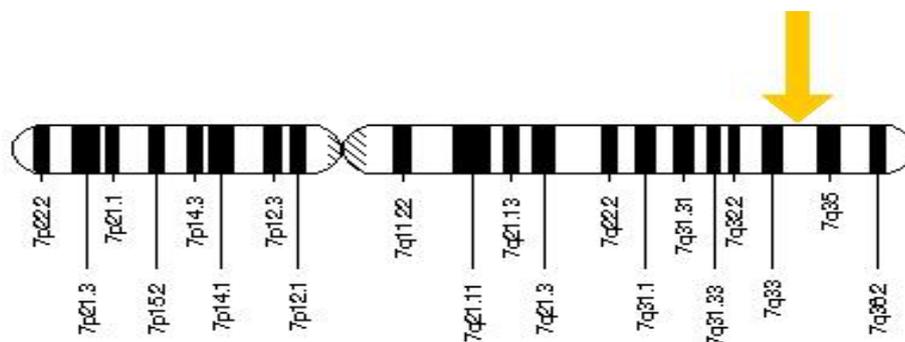


Figure 39 : localisation du gène B-raf sur le bras long q du chromosome 7.

1-2 Mutation du Gene B-raf dans le mélanome

Le gène BRAF est une molécule agissant en aval de la voie de MAP kinase. Il a été démontré que ce gène intervient dans la pathogenèse de mélanome. BRAF est muté dans 40% à 80% d'échantillons de mélanome. Il constitue un élément précoce dans l'évolution du mélanome puisqu'on peut le trouver dans les tumeurs bénignes [10]. Dans la plupart des cas, les mutations de B-raf se localisent dans l'exon 15. La mutation la plus commune est au niveau du codon 600, entraînant la substitution de l'acide glutamique par la valine (mutation V600E) [10].

Les mutations du gène *BRAF* constitué un élément précoce dans l'évolution du mélanome, la progression métastatique de la maladie et la prolifération vasculaire associée au développement tumoral. Elles sont détectables dès la phase de croissance horizontale de ce cancer. Le transfert *in vitro* du gène *BRAF* muté conduit à des modifications du phénotype des mélanocytes, avec augmentation de leur prolifération et formation de tumeurs [10].

Associées à un mélanome, les mutations du gène BRAF sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente (dos, jambes) et surtout dans 50 à 60% des mélanomes à extension superficielle (SSM) et sont fréquentes aussi dans les mélanomes nodulaires mais ne sont pas associées à la prolifération cellulaire tumorale ou à la survie des patients. En revanche, ces mutations sont rares sur les zones exposées de manière chronique aux radiations solaires (visage, extrémités des membres), et aussi rares dans le mélanome malin acro-lentigineux, muqueux et de Dubreuil, absentes au cours des mélanomes oculaire et desmoplastique. *In vitro*, la suppression des produits d'expression du gène BRAF limite la prolifération cellulaire.

Dans notre série, la mutation du gène B-raf a été recherchée, par méthode PCR et séquençage direct, chez une femme de 48 ans présente un mélanome nodulaire de la plante du pied et qui a objectivé une mutation V600E de l'exon 15 du gène BRAF a l'été hétérozygote, d'où la nécessité d'une recherche systématique de ces mutations dans les mélanomes ayant un fort potentiel métastatique ce qui permet la détermination du statut mutationnel du mélanome

et d'établir une classification moléculaire de ce type de cancer permettant une meilleure prise en charge de ce type de patients et l'amélioration de la survie.

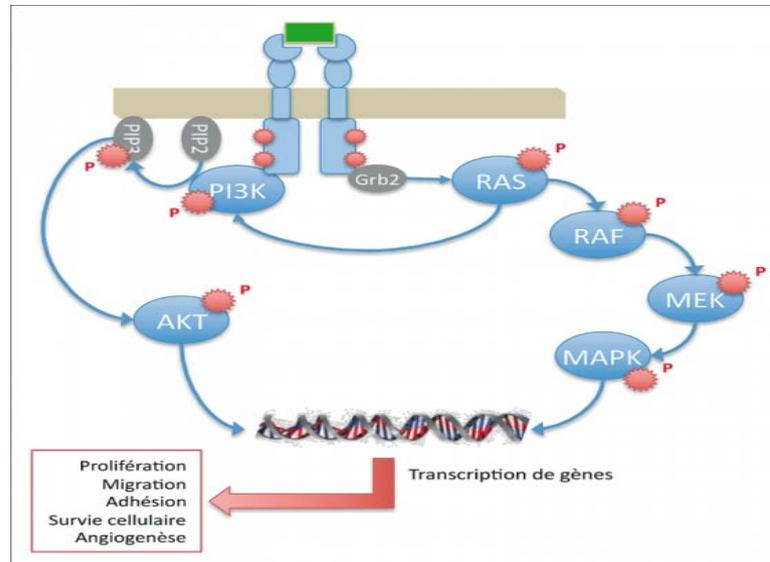


Figure 40 : La voie de signalisation RAS/MAPK et ses principales rôles. [11]

2. Voie C-kit

2-1 Gene c-kit : [12,13,14]

Le gène KIT code pour un récepteur transmembranaire tyrosine Kinase de type III. Il comporte cinq domaines distincts comprennent un domaine extracellulaire glycosylé de liaison au ligand contenant 5 répétition de type immunoglobuline (codée par les exons 1Y9), un domaine transmembranaire hydrophobe (codée par l'exon 10), et une partie intracellulaire constitué d'un domaine juxtamembranaire (codé par l'exon 11) et 2 domaines intracellulaires tyrosine kinase (codées par les exons 12Y21)

L'activation du gène Kit est importante dans le développement d'un grand nombre de cellules incluant des cellules progénitrices hématopoïétiques, les cellules germinales primordiales, les mastocytes, des mélanoblastes et les cellules interstitielles de Cajal.

C-kit est exprimé par les mélanocytes normaux qui dérivent des mélanoblastes (cellules

précurseurs) et migrent à partir de la crête neurale à l'épiderme et aux follicules pileux [15]. Cette migration est favorisée par le complexe C-kit-SCF [16, 17, 18].

Une mutation inactivatrice de ces derniers est accompagnée par l'apparition de lésions dépigmentées [19]. Ces constatations soulignent le rôle critique du C-kit dans le développement des mélanocytes ainsi que dans la survie et la prolifération des mélanocytes pigmentés matures.

2-2 Mutation du Gene C-KIT dans le mélanome

Durant longtemps, le rôle complexe C-kit-SCF a été méconnu dans l'initiation et la progression des mélanomes. Par la suite, des travaux ont prouvé que la perte d'expression du C-kit était retrouvée dans les mélanomes localisés ainsi que les mélanomes métastatiques. [20]. 70% de la lignée mélanocytaire perd l'expression du C-kit.

L'activation de cette voie passe par la stimulation de la voie MAPK (voir schéma), cette dernière est activée grâce à la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs en transmettant leurs signaux grâce à la voie GTP-ase-Ras. [21]. Une fois la voie GTP est activée, elle active à son tour la voie Ras qui agit sur de nombreux effecteurs, dont les gènes RAF de la famille des sérines-thyrosines-kinases. (Schéma) [22].

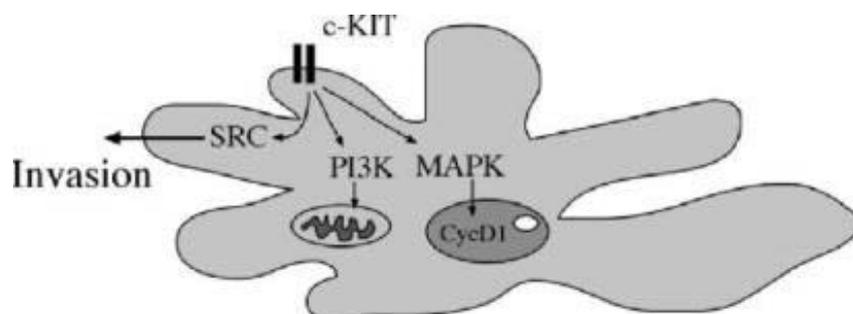


Figure 41 : Rôle du C-kit [22].

L'importance de la mutation de C-KIT [23-24] est connue depuis de nombreuses années dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Cette anomalie avait initialement été recherchée dans les mélanomes, sans succès, certainement du fait de sa présence dans un sous-groupe

particulier : les mélanomes Acrolentigineux, les mélanomes des muqueuses et dans les mélanomes développés avec une exposition solaire chronique. Ce groupe représente une très faible proportion des mélanomes dans les populations blanches. En revanche, il constitue le principal type de mélanome des populations asiatiques. La fréquence globale de la mutation oscille entre 15 à 30 % dans ce type de mélanome selon les études (9 à 23% des cas des mélanomes Acrolentigineux, et 15 à 27% des mélanomes muqueuses).

Dans une étude présentée dans les journées de la dermatologie de Paris 2010 [25] a montré que sur les 100 tumeurs étudiées, les mutations KIT ont été détectées dans 2,7% (1 /37) des mélanomes Acrolentigineux, 20% (2/10) des mélanomes malins vaginaux, 0% des mélanomes malins de la sphère ORL (0/23) et 0% des mélanomes malins anaux (0/6).

3. Voie CDKN2A/p16 et p14/ARF

Le gène majeur associé à un mélanome est CDKN2A / p16, un inhibiteur de kinase cycline-2A de la charge, qui est situé sur le chromosome 9p21. Ce gène a plusieurs noms (MTS1, INK4 et MLM) et est communément appelé par le nom de sa protéine p16.

Ce gène suppresseur de tumeur a été intensivement étudié dans les familles de cas multiples et en série basée sur la population des cas de mélanome. CDKN2A contrôle le passage des cellules à travers le cycle cellulaire et fournit un mécanisme pour maintenir les cellules endommagées à la G1 / S point de contrôle afin de permettre la réparation des lésions de l'ADN avant la réplication cellulaire. La perte de fonction de la tumeur des gènes suppresseurs-un bon exemple de ce qui est CDKN2A-est une étape critique dans la carcinogenèse des nombreux systèmes tumoraux.

CDKN2A code pour deux protéines, p16INK4a et p14ARF, deux inhibiteurs de la sénescence cellulaire.

Des mutations dans compte CDKN2A pour 35% à 40% des mélanomes familiaux. [26] Une grande série de Grande-Bretagne de cas ont constaté que les mutations CDKN2A étaient

présentes dans 100% des familles avec sept à dix personnes atteintes de mélanome, de 60% à 71% des familles avec quatre à six cas, et 14% des familles avec deux cas. [27] Une étude similaire d'individus grecs atteints de mélanome, a trouvé des mutations CDKN2A dans 3,3% des cas avec un seul mélanome, 22% des cas de mélanome familial, et 57% des personnes avec des mélanomes multiples. [28] La fréquence des mutations de CDKN2A est aussi élevée que 22% dans les familles avec deux cas de mélanome qui ont d'autres caractéristiques de mélanome héréditaire, comme un âge au moment du diagnostic de moins de 50 ans ou un ou plusieurs individus diagnostiqués avec des mélanomes multiples. [29] De nombreuses mutations signalées parmi les familles sont composées de mutations fondatrices, qui sont uniques à des populations spécifiques et les zones géographiques d'où elles proviennent. [31–32]

4. Les autres gènes impliqués dans le mélanome

4-1 Le gène NRAS [32]

Il est impliqué dans la voie de signalisation des MAP Kinase. La mutation du gène NRAS est retrouvée dans 56% des naevi congénitaux, 33% des mélanomes cutanés primitifs et 26% des mélanomes métastatiques. Certaines études ont suggéré que la mutation du gène NRAS est corrélée à la survenue de métastases et la progression du mélanome. D'autres études ont démontré le rôle du NRAS dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes cutanés avec exposition solaire.

4-2 Le gène L'EGFR [33-34]

L'EGFR fait également partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Le gène de l'EGFR est localisé sur le chromosome 7p12, et code une glycoprotéine transmembranaire. Il est exprimé de façon normale dans certains tissus notamment les cellules épithéliales et glandulaires. En effet, l'EGFR joue un rôle clef dans la stimulation et la prolifération tumorale, l'angiogénèse, l'invasion tumorale, la survenue de métastases et l'inhibition de l'apoptose .L'

EGFR est fréquemment hyper-exprimé et son muté ou amplifié dans de nombreuses tumeurs notamment les cancers mammaires, les cancers gastro-intestinaux, les gliomes, les carcinomes épidermoïdes pulmonaires et les cancers de la vésicule biliaire.

L'expression du gène EGFR est aussi présentée dans différents stades de développement des mélanomes. Ainsi Koprowski et collaborateurs ont été les premiers à rapporter que l'EGFR est hyper-exprimé dans des stades tardifs de mélanomes. Aussi Elder et collaborateurs ont objectivé que son expression est accrue dans les mélanomes primitifs à partir de la phase horizontale jusqu'à la phase verticale de la prolifération tumorale mélanique. D'autres études n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. Bien que l'EGFR ait été le premier marqueur de métastase utilisé dans les mélanomes, son rôle reste toujours controversé.

4-3 Le gène MC1R : [35-36]

Connu comme le récepteur de l'hormone stimulant les mélanocytes alpha, est situé sur le chromosome 8.

Les Mutations partielles sont associées non seulement avec les cheveux rouges, la peau claire, et les pauvres bronzages, mais aussi un risque accru de cancer de la peau indépendant de la pigmentation cutanée. Une méta-analyse complète de plus de 8000 cas et 50 000 contrôles ont montré le plus grand risque du mélanome chez les personnes atteintes MC1R variantes associées avec les cheveux rouges. Cependant, cette association reste controversée. Une autre méta-analyse a montré que le risque de mélanome est le plus élevé chez les individus porteurs variantes de MC1R et ont phénotypes généralement considérées comme protection pour le mélanome, y compris une bonne capacité de bronzage, les cheveux plus foncés, et la peau plus foncée.

4-4 Le gène CD4 et CD6 : [37,38,39]

CDK4 et CDK6 associé aux kinases cycline-D associés afin d'accélérer le fonctionnement du cycle cellulaire. La phosphorylation de la protéine rétinoblastome (Rb) dans G1 par des

facteurs de transcription de presse kinases cycline-dépendantes, ce qui induit l'expression des gènes et des changements métaboliques qui précèdent la réplication de l'ADN, permettant ainsi à la cellule de progresser à travers le cycle cellulaire. Ces gènes sont d'une importance conceptuelle car ils sont dans la même voie de signalisation comme CDKN2A.

La mutation de CDK4 affecte la liaison de p16 avec son inhibition subséquente de la fonctionnalité de CDK4. Avec activation constitutive de CDK4 lignée germinale, CDK4 agit comme un oncogène dominant. Une petite étude a montré que le risque de cancer du mélanome chez les 17 familles avec des mutations de CDK4 était similaire au risque vu dans les familles avec des mutations CDKN2A.

Malgré sa ressemblance fonctionnelle pour CDK4, des mutations germinales dans CDK6 n'ont pas été identifiées dans toutes les tribus de mélanome.

4-5 Le gène MITF :

Le séquençage du génome entier a conduit à l'identification d'un variant d'E318K dans le gène microphthalmie associée facteur de transcription (MITF) dans une famille avec sept cas de mélanome. [40] MITF est un facteur de transcription qui a été montré pour réguler plusieurs gènes importants dans la fonction de mélanocytes et la variante E318K altère la liaison normale de MITF.

La variante E318K a été trouvée dans trois des sept cas de mélanome testées dans cette famille et était présent à une fréquence beaucoup plus élevée dans les cas de mélanome que les témoins. Six familles supplémentaires sur 182 familles négatives pour CDKN2A et CDK4 mutations étaient porteuses de la variante. Une étude complémentaire a trouvé six personnes avec la variante E318K dans une cohorte de 168 personnes avec un mélanome.

Les études de population en Australie et au Royaume-Uni, comprenant des 3920 cas et 4036 témoins ont montré un risque deux fois accru de mélanome chez les porteurs de la variante de E318K. [40]

Toutefois, ces données restent controversées. Des études ultérieures dans une

population polonaise de 4266 patients atteints de cancer et 2114 témoins n'ont pas trouvé aucune association avec un mélanome. [41]

4-6 Le gène POT 1 : [42-43]

La mutation du gène POT1 a été trouvée dans 5 de 56 familles de mélanome indépendants en provenance d'Italie. Cette variante n'a pas été observée dans plus de 2000 contrôles italiens.

Les mutations POT1 ont été trouvées dans environ 4% des familles de mélanome qui n'avaient pas de mutation de CDKN2A ou CDK4, ce qui suggère qu'il peut être un gène fréquemment muté dans le mélanome héréditaire.

Jusqu'à l'été 2014, les essais cliniques pour POT 1 ne sont pas disponibles et l'utilité clinique de tester ce gène n'a pas encore été établie.

4-7 Le gène TERT (Telomerase reverse transcriptase) : [44,45]

Une étude a rapporté des mutations qui ont augmenté l'activité du promoteur dans la même région du promoteur de TERT dans 50 des 70 mélanomes sporadiques.

Des mutations similaires ont été observées dans 16% d'un ensemble diversifié de lignées cellulaires de cancer (y compris de l'ovaire, du rein, de la vessie, et des bronches), ce qui suggère que cela pourrait être une mutation d'activation commun à plusieurs types de cancer alors que la fréquence de cette mutation dans les familles de mélanome n'a pas encore été étudiée.

IV. Etude épidémiologique

1. Données statistiques :

1-1 Fréquence :

- Le mélanome représente moins de 2% des cas des cancers de la peau mais provoque une grande majorité de décès et les estimations de l'American Cancer Society pour le mélanome aux Etats-Unis pour 2015:
 - Environ 73 870 nouveaux mélanomes seront diagnostiqués (environ 42 670 chez les hommes et 31 200 chez les femmes)
 - Environ 9940 personnes sont attendues à mourir d'un mélanome (environ 6640 hommes et 3300 femmes). Et les taux de mélanome ont été en hausse pendant au moins 30 ans. [46]
- en Europe : [47, 48,49]

Le mélanome malin est le neuvième cancer le plus fréquent en Europe, avec plus de 100 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (3% du total), les plus hautes du monde taux d'incidence normalisés selon l'âge pour le mélanome malin sont en Suisse pour les hommes et pour les femmes au Danemark alors que les taux les plus bas sont en Albanie pour les hommes et les femmes.

Alors qu'au Royaume-Uni, le mélanome malin est le 5e cancer le plus fréquent selon les résultats d'année 2011 ce qui représente 4% de tous les nouveaux cas.

- En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles, ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations [50].

Au Maroc le mélanome occupe le troisième rang (figure 42) après les carcinomes primitifs et les sarcomes [1]. Alors que notre pays qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les autres pays de Maghreb, connaît un taux d'incidence bas, en fait les

statistiques officielles sont rares, Néanmoins on rapporte que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Casablanca et de Rabat donnant un taux d'incidence de 0 ,048 cas/100.000 habitants/an. Selon une autre étude publiée en 2007, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome cutané représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2007 [51, 52].

A Fès, cette fréquence est estimée à 4,3% de l'ensemble des cancers cutanés selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomopathologie du CHU Hassan II. [1]

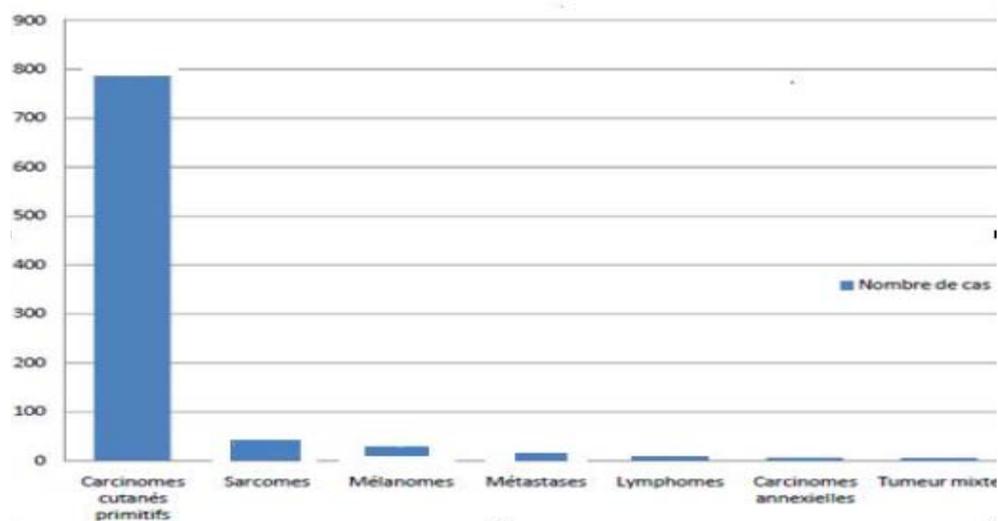


Figure 42 : Répartition des cancers de la peau selon le type histologique au maroc [1]

1-2 Répartition selon l'âge :

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen selon différentes études de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. En fait, il est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes (en particulier les jeunes femmes). [46]

Au Royaume-Uni entre 2009 et 2011, une moyenne de 27% des cas ont été diagnostiqués chez les personnes âgées de moins de 50 ans et une moyenne de 24% des cas ont été diagnostiqués à l'âge de 75 ans et plus [47].

Au Maroc selon le registre de cancer de CHU de Fès, l'âge moyen est de 50 ans. [1]

L'âge moyen de nos patients est de 61 ans ce qui rejoint les données de littérature.

1-3 Sex-ratio :

Les taux d'incidence sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes dans les groupes d'âge jeunes surtout entre 20 -24 ans avec un sexe ratio de 4H/10F , cependant les hommes ont des taux plus élevés à partir de l'âge de 64 ans avec un sexe ratio de 17H/10F. [47]

Dans les pays occidentaux, le taux d'incidence est de 9,5/100 000 habitants/an chez la femme et 7,6 chez l'homme, ce qui représente un sex-ratio homme/femme de 0,8 [53].

Dans notre série Parmi les 33 cas étudiés, il y avait 15 hommes et 18 femmes, Le sex-ratio H/F était donc 0,83 H/ 1F ce qui rejoint les résultats du C. Gaudy-Marqueste.

1-4 Topographie :

Le site le plus commun pour le mélanome chez les hommes est la partie supérieure du dos alors que chez les femmes, les sites les plus communs sont les jambes [54].

La distribution de fréquence du mélanome par site anatomique diffère entre Caucasiens et les populations de minorités ethniques, alors que les Caucasiens ont une prédilection pour développer des lésions sur les surfaces exposées au soleil, y compris le visage et le cou, les Noirs ont des lésions principalement situées sur la muqueuse photo-protégée et les sites acraux, en particulier le pied, qui est supposé être lié à une lésion traumatique. Ce modèle de distribution a également été observé chez les portoricains et la série asiatique.

Selon une étude faite à l'université de Californie [55] l'incidence des tumeurs primaires dans les sites acraux chez les Afro-Américains est estimée entre 60 %, ce chiffre est comparable aux taux de mélanome plantaire rapportés dans Sud-Africains noirs (73%), les Ougandais noirs (65%) ainsi que les japonais (25-35%) et les chinois (46%).

Dans notre série : la topographie des lésions des patients dans notre étude est schématisée dans le tableau II et On note que le mélanome est localisé au niveau du membre

inferieur (plante du pied et orteil) dans 80 % des cas, Cette prédominance s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés qui seraient impliqués dans la genèse du mélanome.

2. Facteurs de risque

❖ Exposition aux ultraviolets

L'exposition au soleil est le principal facteur de l'environnement connue associée au développement du cancer de la peau de tous les types. Bien qu'il n'y ait pas de mesure standard, l'exposition au soleil a généralement été classés comme intermittente ou chronique, et ses effets peuvent être considérés à court terme ou cumulatif.

L'exposition au soleil intermittent semble être le facteur de risque le plus important pour le mélanome [56,57]. Des études épidémiologiques analytiques ont montré le rôle de l'exposition intermittente au soleil et sont schématisées dans le tableau suivant (avec des ratios de cotes [OR] de 1.6 à 1.7)

Tableau XII : résultats des études épidémiologiques [58, 59,60] sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome

Etudes	Exposition solaire intermittente OR=95%CI	Exposition solaire chronique OR=95%CI
Nelmans et.al [58]	1,6	0,7
Elwood et.al [59]	1,7	0,9
Gandini et.al [60]	1,6	0,9

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Bien que ces méta-analyses aient donné des estimations de risque très similaires, la mesure de l'exposition au soleil est complexe, des nouvelles études utilisant des protocoles comparables dans différentes populations avec différents niveaux de l'exposition au soleil sont

nécessaires.

Au Royaume-Uni, selon des études [61 ,62] qui ont objectivé que 86% des cas de mélanome malin sont liés aux UV solaires.

Dernièrement l'utilisation des appareils de bronzage émettant des UV est classée par, l'American Institute for Cancer Research, comme une cause de mélanome [51 ,62]. Selon ces études, 100 décès par mélanome malin chaque année au Royaume-Uni sont causés par utilisation de ces appareils de bronzage [63,64].

Colantonio S [65] a montré que le risque de mélanome malin est de 16 à 25% plus élevé chez les personnes qui ont déjà utilisé un appareil de bronzage (à tout âge) par rapport à ceux qui n'ont jamais utilisé.

Alors que Boniol M [63] a montré que le risque de mélanome malin est 59% plus élevé chez les personnes qui ont utilisé ces appareils de bronzage avant l'âge de 35 ans.

Dans notre série, la notion d'exposition solaire d'intensité moyenne a été retrouvée chez 30 patients (91% des patients) ce qui appuie le rôle important et incriminé de l'exposition solaire dans la survenue du mélanome.

3. Phototype

La classification de Fitzpatrick (annexe 2) permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire, les Caractéristiques pigmentaires sont des déterminants dans le développement du mélanome et il existe une corrélation inverse entre le risque de mélanome et la couleur de la peau.

Scherer [66] a montré que les Groupes à peau foncée ethniques (Noirs, les Hispaniques, les Asiatiques plus sombres) ont un très faible risque pour développer un mélanome, toutefois ces personnes développent un mélanome sur des surfaces à la fois moins pigmentées (plante du pied ; lit de l'ongle), la couleur de la peau est modifiée par la génétique et le comportement. MC1R est l'un des principaux gènes contrôlant la pigmentation.

Olsen [67] a montré que le risque de mélanome malin est doublé chez les personnes avec un phototype I par rapport avec les personnes ayant un phototype IV.

Olsen [67] a montré aussi que le risque de mélanome malin est doublé pour le phototype II et 35% de plus pour le phototype III, ceci par rapport au phototype IV.

Dans notre étude : 14 patients (42%) avaient un phototype du groupe III, 14 avaient un phototype du groupe IV (42%), 3 avaient un phototype du groupe V (9%), et 2 avait un phototype du groupe II (6%).

Ces divergences de résultats avec la littérature peuvent être expliquées par le degré important d'ensoleillement dans notre population ce qui explique la survenue élevée de mélanome même chez les phototypes foncés et aussi par la prédominance des mélanomes acrolentigineux (35%).

4. Lésions précancéreuses

Deux études analytiques [60, 67] ont montré que le risque de mélanome malin est d'environ 4 à 10 fois plus élevé chez les personnes ayant des naevis de forme inhabituelle ou grandes (aspect hétérogène, bords irréguliers).

D'un autre côté Gandini [60] a montré que le mélanome malin est près de sept fois plus élevé chez les personnes avec un grand nombre (plus de 100) naevus communs par rapport aux personnes avec très peu de naevi (0-15 naevus) et que le risque de mélanome malin augmente d'environ 2% pour chaque naevi commun additionnelle, donc les patients avec de multiples naevus démontrent un risque accru de mélanome.

C'est évident que la présence à la fois de multiples naevi et la présence de multiples naevus cliniquement atypiques sont associés à un risque accru de mélanome, la plupart des études montrent un fort risque de mélanome avec la présence de naevus atypique.

En outre, les patients qui'ont de multiples naevi atypique, indépendamment de leur histoire personnelle et / ou familiale de mélanome, ayant un risque significative accrue pour

développer un mélanome par rapport aux patients sans naevi atypique [68–69].

Dans notre série, sept patients ont présenté un mélanome sur naevi préexistant dont deux ont développé un mélanome de type SSM, deux patients avec un mélanome nodulaire et trois patients avec un mélanome acrolentigineux et trois patients ont développé un mélanome sur mélanose de Dubreuil.

5. Antécédents personnels

Un patient ayant antécédent de mélanome à un haut risque de développer des mélanomes primaires supplémentaires, en particulier pour les personnes présentant des facteurs de risque de mélanome, comme le phénotype cutané, les antécédents familiaux, une mutation dans le gène CDKN2A, une exposition au soleil intensive en âge jeune, et nombreux naevi communs et/ou naevus atypique, environ 5% des patients atteints de mélanome développe plus qu'un seul cancer primaire, tandis que dans le cadre familial l'estimation correspondant est de 30%, ce taux de plusieurs cancers primaires du même organe est une caractéristique commune des syndromes héréditaires de susceptibilité au cancer et il représente une constatation clinique qui devrait élever le niveau de suspicion chez patient atteint d'un mélanome et qui peut être liée à une prédisposition génétique sous-jacente alors que le risque d'un mélanome secondaire après le diagnostic d'un premier mélanome primaire est d'environ 5% et est plus élevé pour les hommes et les patients âgés. [70–71]

Une autre étude de cohorte de van der Leest [72] a montré que le risque de mélanome malin est 8–15 fois plus élevé chez les personnes ayant un antécédent d'un mélanome malin et que cette fréquence est plus élevée chez les femmes.

D'autre part, les patients ayant une histoire personnelle de carcinome baso-cellulaire ou carcinome spino-cellulaire est également associée à une augmentation du risque de mélanome. Selon des études [73–74] ce risque varie d'une augmentation non significative pour le mélanome avec un antécédent de carcinome spino-cellulaire de 1,04 (IC 0,13–8,18) à un risque

très important de 7,94 (IC 4,11-15,35).

Dans notre étude, aucun antécédent de mélanome malin ou de cancer cutané n'a été documenté.

6. Antécédents familiaux

En règle générale, les antécédents familiaux de mélanome augmentent le risque de mélanome d'environ le double, une étude de registre du cancer de la famille a évalué plus de 20 000 individus atteints de mélanome et a trouvé un rapport d'incidence de 2,62 pour les descendants d'individus atteints de mélanome et 2,94 pour les frères et sœurs [75].

Les études de membre famille de premier degré de 23 000 patients atteints de mélanome ont trouvé un risque cumulatif à vie de mélanome de 2,5% à 3%, ce qui est environ le double du risque de la population générale et lorsque deux ou plusieurs membres de la famille ont été diagnostiqués avec un mélanome avant l'âge de 30 ans et le risque cumulatif à vie pour les membres de la famille a augmenté à 14% [75].

Une autre étude sur la contribution de l'histoire de la famille au risque de mélanome a montré une fraction attribuable dans la population allant de moins de 1% en Europe du Nord à 6,4% en Australie [76].

Le gène de susceptibilité au mélanome héréditaire majeur CDKN2A se trouve à être muté dans environ 35% à 40% des familles avec trois ou plus de cas de mélanome, à ce jour plus de la moitié des familles avec plusieurs cas de mélanome n'ont aucune mutation identifiée [77].

La définition d'un groupe familial du mélanome varie selon la région géographique à travers le monde en raison du rôle joué par le rayonnement UV dans la pathogenèse du mélanome, dans les régions fortement ensoleillées, trois ou plusieurs membres de la famille touchés sont nécessaires alors que dans les régions avec des niveaux inférieurs d'exposition au soleil ambiante, deux ou plusieurs membres de la famille touchés sont jugés suffisant pour définir un groupe familial. L'American College of Medical Genetics et la Société nationale du conseil génétique recommandent qu'une personne ayant l'une des caractéristiques suivantes doive être renvoyée pour une consultation de génétique : [26,27]

- Une histoire personnelle de trois ou plusieurs mélanomes primaires.
- Des antécédents personnels de mélanome et le cancer du pancréas.
- Une histoire personnelle du mélanome et astrocytome.
- Trois ou plusieurs cas de mélanome et / ou un cancer du pancréas chez membre de famille de 1er degré.
- Mélanome et astrocytome chez deux membres de famille de 1er degré.

Dans notre étude, aucun cas de mélanome familial n'été rapporté.

7. Etat immunitaire et infections

Les immunosuppresseurs (azathioprine et la cyclosporine) sont classés par le Centre international de Recherche sur le Cancer comme causes de tous les types de cancer de la peau [78].

Le risque de mélanome malin est 80% plus élevé chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn [79].

D'autre part le risque de mélanome malin est 23% plus élevé chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse [79].

Une autre étude de Dinh [80] a montré que le mélanome est de 1,6 à 2,5 fois plus fréquent chez les receveurs de greffes d'organes que dans la population générale, un excès qui a généralement été attribué aux effets de la thérapie immunosuppressive administrés pour éviter le rejet de greffe.

Selon une étude d'Oslen [81] le risque de mélanome malin est 50% plus élevé en cas infection VIH.

8. traumatisme

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome acrolentigineux est due dans

25 à 55 % des cas à un traumatisme en s'appuyant sur le fait que ces mélanomes surviennent dans des zones supportant du poids et sur leur prépondérance au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes [82].

La notion de traumatisme est actuellement controversée, dans l'étude rétrospective de Kaskel [83] seul 8,7% (32 patients) des patients ont considérés une association entre traumatisme et la formation du mélanome, dans ces 32 patients, 22 patients ont rapporté un seul événement et 10 patients une irritation persistante et il a conclu que sur la base épidémiologique et la recherche clinique et scientifique à ce jour, il semble n'y avoir aucune preuve du rôle de traumatisme dans la pathogenèse du mélanome.

Alors que selon une étude [84] fait par département de dermatologie du *Centre hospitalier* universitaire Hassan II de *Fès en 2014* Seuls huit patients (25%) ont déclaré un traumatisme antérieur et la notion de manipulation a été signalée dans 11 cas (35% des patients) et le site le plus commun était le pied (87%).

Dans les antécédents de nos patients, on note la notion de traumatisme du pied chez une patiente qui a présenté un mélanome nodulaire de la plante du pied alors que la notion de microtraumatismes répétés était retrouvée chez deux patients (agriculteurs) qui ont présenté un mélanome acrolentigineux de la plante du pied.

9. Autres facteurs de risque

Le risque de mélanome malin est 2,2 fois plus élevé chez les pilotes d'avion et les agents de bords par rapport à la population générale ceci peut être expliqué par les niveaux des ultraviolets qui sont plus élevés en altitude qu'au sol [85,86]

Autres expositions professionnelles ont été diversement et incohérente associée à un risque de mélanome. Si ces rapports sont authentiques, ces expositions sont susceptibles de ne représenter qu'une petite fraction des cas [87].

Le risque de mélanome n'est pas associé à la consommation de rétinol, toutefois, des

études cas-témoins indiquent un risque plus faible avec une plus grande consommation de rétinol [88].

Des autres études ont montré une association entre l'exposition aux produits chimiques (comme Arsenic) et solvants et la survenue du mélanome , mais autres études sont nécessaires pour appuyer ou réfuter cette association.

V. Etude clinique

1. examen clinique

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit La règle de l'ABCDE, introduite la première fois par Friedman. RJ [89] en 1985 comme la règle ABCD, puis élargi en 2004 par Abbasi.NR à la règle ABCDE [90] englobe plusieurs caractéristiques cliniques du mélanome : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D=diamètre; E = évolutivité.

Une lésion susceptible d'être un mélanome si ces critères cliniques sont présents :

- ✓ Asymétrie: La moitié de la lésion ne correspond pas à l'autre moitié
- ✓ Bords irréguliers : Les bords sont en guenilles, entaillé ou floue.
- ✓ Variation de la couleur : pigmentation n'est pas uniforme et peut afficher des nuances de beige, brun, ou noir; blanc, rouge, bleu.
- ✓ Diamètre: Un diamètre supérieur à 6 mm est caractéristique, bien que certains mélanomes peuvent être de plus petite taille; toute croissance dans un naevus mérite une évaluation.
- ✓ Évolution : Les changements dans la lésion au fil du temps sont caractéristiques, ce facteur est essentiel pour le mélanome nodulaire ou le mélanome achromique (non pigmentée), qui peuvent ne pas présenter les critères ABCD ci-dessus.

La règle ABCDE a une grande précision dans le diagnostic lorsqu'il est utilisé en

combinaison, les lésions présentant ces caractéristiques (ABCDE) doivent être considérées comme un mélanome potentiel, bien que un naevus atypique / dysplasique peut être difficile de les distinguer cliniquement. L'utilisation plus récente du *signe de vilain petit canard* peut aider à la détection des lésions qui ne répondent pas aux critères ABCDE classiques (par exemple, le mélanome nodulaire, mélanome achromique ou mélanomes desmoplastiques).

En 1998, Grobet al [91] a introduit le concept de vilain petit canard qui se base sur le principe que lorsque une "tache" n'est pas comme les autres est souvent suspect d'être maligne, cette réalisation clinique a souligné l'importance non seulement de l'évaluation de la morphologie de la lésion en question mais aussi en le comparant à celui des lésions environnantes et à la recherche d'une valeur aberrante dans le fond des naevis ayant une apparence semblable (exemple figure 43) , ce concept se base sur le principe que toute lésion différente des autres devrait être considérée comme un naevi suspect.

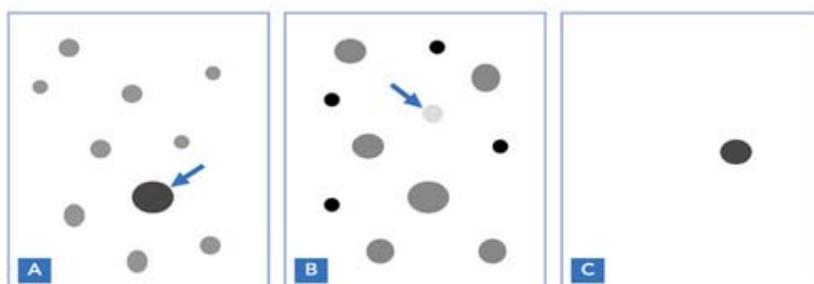


Figure 43 : le concept de vilain petit canard [91]

2. La Dermatoscopie

La Dermatoscopie est une méthode non invasive qui permet l'évaluation in vivo des couleurs et des microstructures de l'épiderme, la jonction dermo-épidermique et le derme papillaire non visibles à l'œil nu. L'identification de modèles du diagnostic spécifiques est liée à la répartition des couleurs et des structures dermatoscopiques qui peut mieux indiquer la malignité ou la bénignité d'une lésion pigmentée de la peau. L'utilisation de cette technique offre une aide précieuse dans le diagnostic des lésions cutanées pigmentées. En raison de la

complexité, cette méthodologie est réservée pour les cliniciens expérimentés.

Dans une étude faite par Vestergaard ME [92] qui a montré que l'examen par le dermatoscope est plus précise que l'évaluation clinique à l'œil nu pour le diagnostic d'un mélanome cutané (OR = 15,6, $p = 0,016$) dans cette étude la sensibilité moyenne dans le diagnostic du mélanome a été de 74% pour l'examen à l'œil nu et 90% pour le dermatoscope.



Figure 44 : Vision d'une lésion pigmentée suspecte par un Dermatoscope à lumière polarisée. [93]

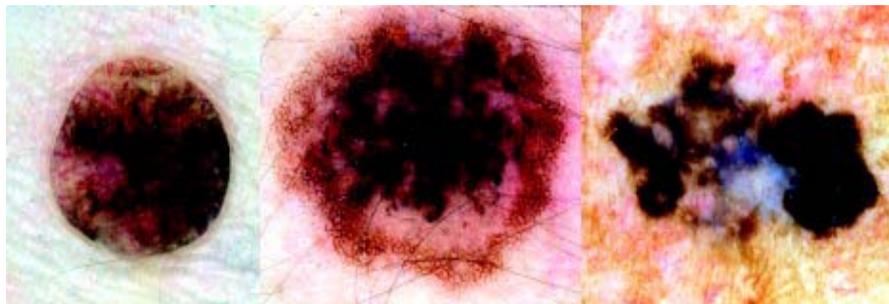


Figure 45 : Images dermoscopiques de (de gauche à droite) un naevus banal, un naevus dysplasique, et un mélanome (note voile bleu-blanc). [93]

Toutefois, l'examen dermoscopique est hautement opérateur-dépendant et il repose sur une analyse de distribution de couleur comme reflet de la malignité et il est donc soumis aux mêmes pièges lorsque la couleur reflète mal ou pas le désordre architectural de la tumeur.

En outre, le diagnostic des tumeurs pigmentées nodulaires ou purement dermiques demeure difficile avec la dermoscopie dont le domaine de visualisation s'étend essentiellement jusqu'au le derme papillaire.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un examen par un dermatoscope.

VI. Etude anatomo-pathologique

1. Histogenèse du mélanome [94]

L'histogenèse des mélanomes suit la théorie diphasique, qui se base sur le concept que les mélanomes évoluent dans une première phase «horizontalement» en nappe, au dessus de la membrane basale (phase intra-épidermique) puis dans le derme superficiel (phase microinvasive) et dans une deuxième phase «verticalement» pénétrant profondément le derme (phase invasive).

Le mélanome a donc en règle :

- Une composante intra-épidermique faite de mélanocytes qui se constituent en nappe ou en thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme.
- Une composante dermique invasive associée à une inflammation.

Dans notre série, 75 % des tumeurs étaient en phase d'extension verticale au moment du diagnostic ceci est du principalement à la fréquence du type acrolentigineux (vingt cas) qui se caractérise par une évolution en double composante latérale et verticale mais peut être expliquée également au diagnostic tardif de ces lésions cutanées.



Figure 46 : mélanome en phase horizontale (gauche) ; mélanome en phase verticale (droit) [95]

2. Diagnostic anatomo-pathologique

2-1 biopsie –exérèse : intérêt et principe

Toute lésion pigmentée suspecte doit bénéficier d'une biopsie. Cependant la méthode entre une biopsie-exérèse et biopsie-simple a été la source de nombreuses études.

La méthode généralement préférée est la biopsie-exérèse complète et en plein épaisseur de la lésion suspecte avec une petite marge de la peau d'apparence normale (environ 3 mm), ceci permet d'avoir un résultat fiable sur la nature histologique et le niveau d'envahissement. Il est important de documenter clairement les dimensions de la lésion dans la procédure du médecin, avec les dimensions de la lésion ainsi que la marge chirurgicale, cela servira de guide pour les marges chirurgicales supplémentaires qui peuvent être nécessaires si un mélanome est diagnostiqué.

Une biopsie-simple de la lésion ne doit pas être effectuée sauf en cas :

- d'une lésion dont la localisation rend l'exérèse complète difficile.
- d'une lésion unguéale.

Selon une étude faite par Balch CM [96], il a conclu que dans le cas de petites lésions pigmentées, si une biopsie-exérèse ne peut pas être pratiquée et que la totalité de la lésion peut être retirée par punch-biopsie donc cette dernière est une option appropriée. Cependant en cas d'une lésion plus grande la punch biopsie ne peut pas capturer la partie maligne et il peut être nécessaire d'effectuer un plus grand rasage profond (shave-biopsy) au niveau d'une partie de la lésion ou se trouve le réseau de pigmentation le plus atypique.

En outre, Selon Tran KT [97] l'aspect le plus important de toutes ces méthodes est d'obtenir un échantillon adéquat qui permettra un diagnostic définitif (y compris la mesure l'indice de Breslow) ou l'exclusion du diagnostic du mélanome par un anatomo-pathologiste expérimenté.

Généralement, de nombreuses études ont démontré la supériorité de la biopsie-exérèse face aux autres types de biopsie : shaved-biopsy et punch-biopsy. En effet le taux de diffusion

métastatique ainsi que le taux de mortalité sont diminués chez les patients ayant subi une biopsie-exérèse par rapport à ceux qui ont subit d'autres types de biopsies [98].

2-2 Examen anatomo-pathologique

Examen anatomo-pathologique se divise en deux étapes :

- Etape 1 : examen macroscopique de la pièce d'exérèse
- Etape 2 : examen histologique qui permet d'affirmer la nature mélanocytaire et la malignité de la lésion cutanée.

La performance de cet examen dépend de l'expérience du pathologiste, de la qualité du matériel d'exérèse et de la technique de préparation et d'étude du prélèvement.

Une étude de Brochez et al [99] qui a évalué la performance de l'examen anatomo-pathologique réalisé par 20 anatomo-pathologistes dans le diagnostic des lésions parmi lesquelles 11 lésions étaient des mélanomes, cette étude a montrée que la sensibilité était évaluée à 0,87 (valeurs extrêmes : 0,55-1) et elle était plus élevée pour des lésions ayant un indice de Breslow > 1 mm (0,97 versus 0,83 ; p = 0,005) alors que la spécificité était évaluée à 0,94 (valeurs extrêmes : 0,83-1).

En général Brochez a conclu que l'examen anatomo-pathologique permet d'infirmier ou de confirmer le diagnostic clinique et d'apporter des éléments pronostiques indispensables au clinicien et que plusieurs éléments sont importants pour avoir une performance optimale de l'examen anatomopathologique : l'expérience de l'anatomo-pathologiste, la qualité de la biopsie-exérèse et la précision des données cliniques.

2-3 Types histologiques

a. mélanome a extension superficiel (SSM): [100]

Est de loin le type le plus commun, ce qui représente environ 70 % de tous les cas, plus fréquents chez les personnes d'âge moyen. Comme son nom l'indique, ce mélanome se développe le long de la couche supérieure de la peau pendant un temps assez long avant de

pénétrer plus profondément.

Le premier signe est l'apparition d'un patch décolorée plat ou légèrement surélevé qui a des bords irréguliers , la couleur est variable ,ce mélanome peut être trouvé presque n'importe où sur le corps mais elle est plus susceptible de se produire sur le tronc chez les hommes, les jambes chez les femmes, et le haut du dos chez les deux , il est généralement supérieur à 6 mm de diamètre avec bords asymétriques irréguliers qui sont caractéristiques.

Histologiquement, il est caractérisé par la composante Pagetoide (dispersion des mélanocytes atypiques dans l'épiderme).



Figure 47 : mélanome de type SSM avec une profondeur Breslow de 0,45 mm [100]

b. mélanome Nodulaire

Ce sous-type se produit dans 15 à 30% des patients, c'est le deuxième type le plus commun du mélanome cutané.

On le trouve le plus souvent chez les personnes d'âge moyen et dans certaines parties du corps exposées au soleil de temps en temps le plus souvent trouvé sur la poitrine ou le dos ,elle se manifeste comme une papule ou un nodule en forme de dôme brun foncé à noir qui peut s'ulcérer et saigner suite a un traumatisme minime et il peut être cliniquement amélanotique (non pigmentée) [100].

Il a tendance à s'échapper aux signes typiques d'alerte ABCDE du mélanome et par conséquent, il peut s'échapper a la détection précoce.

Sur le plan histologique La croissance rapide se produit au fil des semaines ou des mois, ce type est responsable de la plupart des mélanomes épais [101].



Figure 48 : Mélanome nodulaire avec une profondeur Breslow de 0,6 mm. [100]

c. mélanome de Dubreuil (lentigo maligna melanoma)

L'incidence de ce type de lentigo malin (in situ et invasifs) semble augmenter dans les États-Unis [102], il est généralement situé sur la tête, le cou et les bras des individus à peau claire âgés (âge moyen 65 ans) ayant une peau généralement endommagée par l'exposition solaire.

Lentigo malin est une forme in situ qui se développe lentement au fil de 5 à 15 ans avant de devenir invasive (mélanome type lentigo malin) et on estime que seulement 3 à 5 % des lésions de lentigo deviendra invasive.

Le lentigo malin en est généralement de grande taille (> 1-3 cm de diamètre), se présente pour un minimum de 10 à 15 ans d'évolution et démontre la pigmentation maculaire allant de brun foncé à noir avec zones blanches qui sont communs au sein de lentigo malin, l'invasion cutanée (progression au mélanome du Dubreuil) est caractérisée par le développement de nodules bleu-noir soulevées au sein de la lésion initiale.

Histologiquement, il se caractérise par une prolifération de confluence principalement de jonction des mélanocytes et l'extension de structures annexielles bien que les caractéristiques dysplasiques ne soient pas rares [102].



Figure 49 : mélanome de Dubreuil (Lentigo maligna melanoma) [100]

d. mélanome Acrolentigineux

C'est le type de mélanome le moins fréquent chez les personnes de race blanche (2-8% des cas de mélanome), alors que c'est le type le plus fréquent de mélanome chez les personnes à la peau foncée (personnes afro-américaines, asiatiques, hispaniques) représentant 29 à 72% des cas de mélanome et en raison de retards dans le diagnostic, il peut être associée à un mauvais pronostic [103].

Les mélanomes acraux ne sont pas tous des mélanomes Acro-lentigineux, ils peuvent prendre l'aspect d'un mélanome nodulaire, d'un Lentigo malin ou encore d'un SSM.

d-1 Mélanome acral non unguéal: [100]

Il débute généralement par une macule brune ou noire qui se forme en quelques années ou en quelques mois, les bords de la lésion sont généralement déchiquetés et des nodules peuvent apparaître et former une tumeur exophytique pouvant s'ulcérer, cette tumeur est parfois achromique ce qui augmente le délai diagnostique.



Figure 50 : Mélanome Acro-lentigineux avec une profondeur Breslow de 4,0 mm. [100]

d-2 Mélanome unguéal : [100]

Il représente 0,7 à 3,5 % des cas du mélanome, bien que des lignes longitudinales pigmentées sur l'ongle peuvent être normaux mais ils peuvent aussi signaler un mélanome développé au niveau de la matrice.

Les lignes pigmentées d'apparition sur un seul coup sont un signe suspect qui nécessite une biopsie de la matrice de l'ongle pour l'évaluer correctement.

Cette procédure est généralement effectuée par un dermatologue et les patients doivent être conseillés qu'une telle biopsie entraîne une dystrophie permanente de l'ongle.



Figure 51 : Mélanome unguéal. [100]

e. Formes cliniques particulières

e-1 Mélanome achromique (Amelanotic melanoma)

Il est rare, moins de 5% des mélanomes peut produire l'aspect des autres types des mélanomes et ses caractéristiques sont les suivantes: [104]

- Ce type est non pigmenté et cliniquement il apparaît rose ou de couleur chair imitant souvent un baso-cellulaire ou carcinome épidermoïde ou Dermatofibrome ou un follicule pileux rupturé.
- Il se produit le plus souvent dans le cadre d'un autre type de mélanome comme le mélanome nodulaire ou des métastases desmoplastiques de la peau, probablement en raison de l'incapacité de ces cellules cancéreuses peu différenciées pour synthétiser le pigment mélanique.



Figure 52 : mélanome achromique [105]

e-2 Mélanome desmoplastique

Il peut se produire en association avec lentigo malin ou il peut se présenter de novo comme un nodule amélanotique ou une cicatrice [104].

Il survient le plus souvent sur les zones de la tête et du cou exposées au soleil avec une moyenne d'âge de 60 à 65 ans [106].

Le Manque de pigmentation et les caractéristiques cliniques qui sont plus suggestifs d'un

cancer kératinocytaire de la peau peuvent provoquer un retard de diagnostic et de prise en charge.

Le mélanome desmoplastique présente une prédilection pour récurrence locale, des larges marges d'excision (≥ 2 cm) et une radiothérapie adjuvante sont fréquemment recommandées pour un meilleur contrôle local de ce type rare de mélanome.

e-3 Mélanome muqueux

Les mélanomes des muqueuses sont rares et ils ne représentent que 1,4% de tous les mélanomes. Contrairement au mélanome cutané ayant une incidence en augmentation, l'incidence du mélanome muqueux est censée rester stable. Aux États-Unis, le taux est de 2,2 cas de mélanome muqueux par million par an, contre 153,5 pour les mélanomes cutanés. Les mélanomes muqueux montrent des taux plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes (2,8 contre 1,5 par million) et la prédominance féminine est principalement causée par des taux plus élevés de mélanomes des voies génitales qui représentent 56,5% des mélanomes muqueux alors qu'il n'y a pas de différence dans les taux entre les sexes pour les mélanomes muqueux extra-génitales .

L'incidence des mélanomes muqueux augmente avec l'âge, plus de 65% des patients sont âgés de plus de 60 ans et moins de 3% ont moins de 30 ans. [107,108]

La cavité nasale est la localisation prédominante qui représente environ 80% des mélanomes dans le tractus sino-nasal [109].

Le mélanome primaire de la muqueuse gastro-intestinale peut survenir dans n'importe quel site mais il est plus fréquent au niveau la région ano-rectale (31,4% dans le canal anal, et 22,2% dans le rectum) et au niveau de la région oro-pharyngée (32,8%). Environ 50% des patients atteints de mélanome gastro-intestinal primaire ont plus de 70 ans et 14% ont moins de 50 ans et la majorité des patients sont Caucasiens(environ 95% des cas) [110].

e-4 Mélanome de l'enfant [111 ; 112]

- il est rare puisque 2% des mélanomes surviennent chez des patients de moins de 20

ans et 0,3 à 0,4 % des mélanomes se produisent en âge pré-pubertaire.

- le Diagnostic est difficile : beaucoup de faux diagnostics de mélanome correspondent en fait à des naevus évolutifs inflammatoires de type Spitz présentant des anomalies cytologiques qui évoquent à tort la malignité.
- 20% des mélanomes chez les enfants et les adolescents se produisent au niveau de la tête et le cou et le reste est réparti sur le tronc et les extrémités.
- certaines études montrent que les mélanomes chez les enfants ont tendance à être plus épais (> 1,5 mm) que l'on sait être vrai pour adultes et que les types histologiques les plus fréquents de mélanome survenant chez les enfants sont des mélanomes type SSM et le mélanome nodulaire.
- Le mélanome malin dans l'enfance (mélanome juvénile spitzoïde) peut métastaser et peut suivre un terrain agressif et les taux de survie à cinq ans sont de l'ordre de 33 à 34 %.

Dans notre série, huit patient avaient un mélanome de type nodulaire (42%), vingt patients avaient un mélanome de type Acrolentigineux (61%), deux patients on présenté un mélanome de type SSM (6%) et trois cas de mélanome sur mélanose de Dubreuil (9%). Ces résultats *rejoignent* les donnés de la littérature et cette fréquence élevée des mélanomes acro-lentigineux peuvent être expliqués par le phototype foncé (51% avec un phototype IV et V) et par la localisation plantaire (73% des patients).

3. classification histologique

Sur le plan histologique, les mélanomes sont classés en :

- Indice de Breslow [113] : C'est la mesure de l'épaisseur maximale de la tumeur sur une coupe histologique colorée standard, la mesure s'effectue au microscope à l'aide d'un micromètre oculaire, on mesure la zone la plus épaisse depuis la couche

granuleuse de l'épiderme.

À chaque grossissement correspond un coefficient multiplicateur par lequel il faut multiplier le nombre de divisions de l'échelle du micromètre et l'épaisseur est donnée en mm.

On ne mesure le Breslow que pour les mélanomes envahissant le derme et non pour les mélanomes in situ.

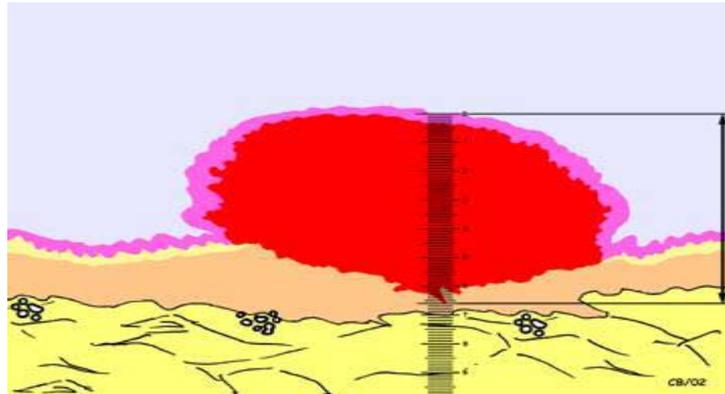


Figure 53 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [113]

- Niveau de Clark : est déterminé selon le niveau de pénétration de la tumeur dans les différentes {couches de la peau}

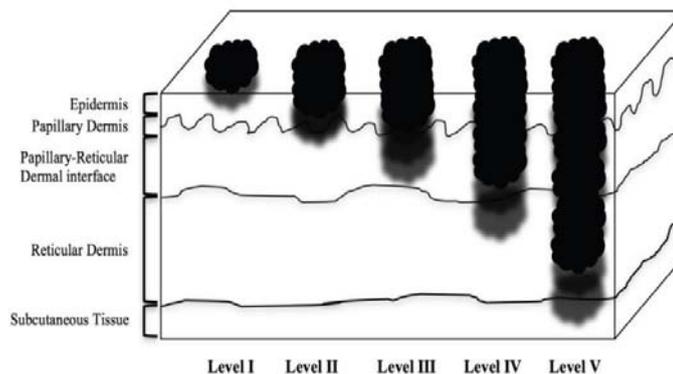


Figure 54 : schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark [114]

- ✓ Niveau I : correspond à un envahissement épidermique.
- ✓ Niveau II : correspond à un envahissement discontinu du derme papillaire.
- ✓ Niveau III : correspond à un envahissement continu du derme papillaire.

- ✓ Niveau IV : correspond à un envahissement du derme réticulaire.
- ✓ Niveau V : correspond à un envahissement de l'hypoderme.

L'importance de l'épaisseur du mélanome et la profondeur de l'invasion pour la survie du mélanome a été noté par Clark en 1967 et en 1970 par Breslow , l'épaisseur du mélanome est encore un prédicteur important de survie de mélanome et dans le système de stadification actuelle, par exemple, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) , combine l'épaisseur du mélanome avec des informations pathologique, y compris une ulcération, métastases ganglionnaires, et mitoses dermiques (dans l'édition la plus récente), pour prédire la survie globale.

Ce système de stadification de (AJCC) est recommandé par l'Association britannique des dermatologues et de l'Association britannique des chirurgiens plastique. [115,116]

Dans notre étude, l'indice de Breslow était > 4 mm dans 36,3% (12 cas : type Acrolentigineux dans 7 cas et nodulaire dans 4 cas et mélanome de Dubreuil en un seul cas) alors que l'indice de Breslow était ≤ 2 mm dans 18,1 % (6 cas).

Le Niveau de Clark dans notre étude était supérieur à IV chez 75% des cas (25 patients), ces chiffres élevés reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation et ce qui explique le manque de moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population et le manque d'une sensibilisation des patients sur l'importance d'une consultation urgente devant toute lésion cutanée suspecte .

VII. Bilan d'extension et classification

1. Bilan d'extension

Après le diagnostic de mélanome, un bilan initial s'impose à la recherche d' :

- un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 %, le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 %

des cas) ou dans l'année qui suit. Le risque de mélanomes multiples est plus élevé chez les malades ayant eu un mélanome à un âge précoce ou qui sont atteints de nævi atypiques ou qui ont une histoire familiale documentée de mélanome, dans ce dernier cas la proportion de mélanomes multiples varie de 13,8 à 50 %. [117]

- Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche

Les antécédents familiaux et personnels de mélanomes et les autres cancers cutanés et de lésions naeviques.

- Les antécédents de coup de soleil sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
- Les éventuels signes fonctionnels de dissémination.
- Ensuite, un examen clinique complet qui doit comporter :
 - ✓ L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou de naevus atypique (éventuellement complétée par une dermatoscopie).
 - ✓ La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.

Les autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction du l'indice de Breslow et il s'agit essentiellement de :

1-1 Radiographie pulmonaire et échographie abdominale

Selon une étude faite par Margaret H [118] le rendement de la détection des métastases pulmonaires insoupçonnée par la radiographie thoracique dans l'évaluation initiale des patients asymptomatiques atteints de mélanome localisé était extrêmement faible (0,1%), les résultats de cette étude s'appuient sur l'idée que l'importance de radiographie pulmonaire chez les patients asymptomatiques présentant des stades I et stade II avec un Breslow (1,5 à 4,0 mm) est peu probable pour obtenir des résultats vraiment positifs sur les métastases pulmonaires asymptomatiques, en outre, pas de conclusions définitives ont été établis pour le sous-ensemble de patients atteints de mélanome de stade II épais (> 4,0 mm)

Dans une autre étude faite en 2015 [119] pour étudier l'utilité de la radiographie

thoracique et l'échographie abdominale dans la détection des métastases du mélanome cutané , pour la radiographie et l'échographie abdominale, la sensibilité , la spécificité et la valeur prédictive négative ont été estimées à 33/0, 95/99 et 98/98 % , respectivement.

La présente étude a montré qu'il y a peu de corrélation entre les résultats d'imagerie et la présence des métastases, ce qui suggère que la valeur de la radiographie thoracique et l'échographie abdominale dans la recherche des métastases pulmonaires et hépatiques pourraient être incertaine.

1-2 Une Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdominale :

La tomodensitométrie thoracique et abdominale est plus couramment utilisés pour l'évaluation des sites potentiels métastatiques au niveau les poumons, les ganglions lymphatiques et le foie et est indiqué chez les patients présentant de nouveaux symptômes comme l'anémie, élévation du lactate déshydrogénase ou en cas de radiographie thoracique anormale.

La Tomodensitométrie devraient être limités aux patients atteints de mélanome à haut risque (stade IIC, IIIB, IIIC et IIIA avec des métastases ganglionnaires macroscopiques). [120]

La Tomodensitométrie (TDM) est la méthode radiographique la plus fiable pour évaluer les métastases thoraciques [121]. Elle est également supérieure à la radiographie pulmonaire dans la recherche des adénopathies médiastinales et hilaires qui s'accompagne souvent avec des lésions parenchymateuses et / ou la présence d'une propagation lymphatique. La TDM est plus spécifique que les radiographies standard dans l'évaluation des lésions de la moelle et elle est particulièrement utile pour la détection des lésions lytiques pas purement apparentes par scintigraphie osseuse [122].

Elle a aussi une spécificité similaire à l'échographie abdominale pour la détection des métastases abdominales mais sa sensibilité est meilleure (85% contre 57% pour l'échographie) [123]

1-3 L'imagerie par résonance magnétique IRM

Alors que la TDM et l'échographie sont des procédures préférentielles pour l'imagerie du foie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utile pour différencier les lésions bénignes telles que des hémangiomes et les métastases de mélanome [124].

IRM est également supérieure dans la recherche des atteintes vasculaire et l'identification des lésions hépatiques d'une façon plus précise, c'est la meilleure modalité pour évaluer les anomalies de signal de la moelle osseuse et la détection de caractéristiques des hémorragies ou les masses au niveau des tissus mous mais avec relativement une faible spécificité.

IRM est beaucoup plus sensible que la TDM dans la détection des métastases cérébrales [125] et fournit également des informations plus détaillées sur l'atteinte éventuelle de la moelle épinière et les leptoméniges.

Selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'IRM cérébrale est un test obligatoire chez les patients du stade IV, facultative au stade III et non utilisé chez les patients de stade I et II du mélanome malin cutané. [120]

Pour des raisons financières et d'accès aux machines d'IRM, la TDM reste l'examen de référence.

1-4 L'échographie ganglionnaire :

Pour le diagnostic précoce des métastases régionales des ganglions lymphatiques dans le mélanome cutané, l'échographie est nettement supérieure à l'examen clinique, le pourcentage de résultats faussement négatifs de la palpation clinique rapportée dans la littérature varié entre 6% et 39% [126].

Selon une étude cohorte [127] incluant 1288 patients pour préciser la valeur de l'échographie ganglionnaire par rapport à l'examen clinique, l'examen clinique était moins sensible dans les régions sus-claviculaire, axillaire et sou-claviculaire, et la sensibilité et la spécificité de l'échographie étaient 89,2% et 99,7% respectivement et 71,4% et 99,7% pour

l'examen clinique respectivement.

D'autres études montrent l'intérêt de l'échographie ganglionnaire par rapport à la palpation et en combinaison avec la cytoponction, l'échographie est couramment utilisée en particulier dans certains pays européens soit avant la biopsie du *ganglion sentinelle* et pendant le suivi. La sensibilité pour la détection d'un ganglion sentinelle positif par échographie avant l'intervention chirurgicale est comprise entre 39% et 79% et la spécificité est de 100%. Chez les patients avec une cytologie positive, la biopsie du ganglion sentinelle peut être évitée en effectuant directement le curage ganglionnaire. [120]

1-5 Tomographie par Émission de Positrons (PET) et TEP-TDM:

Le rôle de la tomographie par émission de positons (PET) et *TEP-TDM* dans la gestion des patients atteints du mélanome évolue rapidement, le PET / scan semble être supérieure au PET [128] et elle a rapidement remplacé l'utilisation du PET seul pour la détection des métastases du mélanome dans la prise en charge des mélanomes dans les pays européens.

Chez les patients ayant un mélanome avancé, la *TEP-TDM* est plus sensible que les techniques d'imagerie anatomiques telles que TDM ou IRM [129]. La sensibilité de *TEP-TDM* est la plus élevée ($\geq 90\%$) pour les métastases qui sont supérieure à 1 cm de diamètre mais les petits dépôts tumoraux de 0,6 cm peuvent être vus de manière fiable dans les zones de faible activité de fond.

Dans une étude rétrospective de 250 patients, *TEP-TDM* détecte les métastases viscérales et non viscérales plus significativement par rapport au PET seul ou la TDM seule (98,7%, 88,8% et 69,7% respectivement) [130], dans cette série, *TEP-TDM* permet une stadification plus précise des métastases à distance que le PET ou la TDM seul (98% contre 93% et 84% respectivement) et elle est (*TEP-TDM*) aussi plus précis que la TDM seule pour la stadification des ganglions lymphatiques régionaux (98% contre 86%).

L'imagerie par PET seule a une sensibilité plus faible que le *TEP-TDM* (43% contre 97%) et moins sensible pour la détection de métastases cérébrales et hépatiques du mélanome par

rapport aux autres sites de métastase [131].

De nouvelles données indiquent que la *TEP-TDM* peut être le test le plus précis pour le diagnostic de métastases osseuses *et elle* est plus précise que la TDM ou l'IRM dans le diagnostic de métastases osseuses mais il n'y a pas de preuve convaincante que l'amélioration de la précision de la *TEP-TDM* améliore le pronostic des patients. [132].

Malheureusement, le PET et *TEP-TDM* ne sont pas suffisamment disponibles ou remboursé dans de nombreux pays.

1-6 La Scintigraphie osseuse : [133]

Les métastases osseuses peuvent apparaître sur une radiographie standard. Bien que la plupart des métastases soient lytique et l'activité des ostéoblastes sur le site d'une métastase osseuse peut souvent être détectée des mois par scintigraphie osseuse avant que les changements ne soient visibles sur la radiographie standard.

En dépit de sa sensibilité, la scintigraphie osseuse n'est pas systématiquement commandée chez des patients atteints de mélanome primaire, sauf en cas des signes d'appel.

Alors que la faible spécificité de cette technique combinée avec la faible incidence de métastases dans l'os au début de la maladie se traduit par un nombre inacceptable de résultats faussement positifs.

Si la douleur osseuse se développe chez un patient souffrant de mélanome et que les radiographies standards sont négatives, la scintigraphie osseuse offre un test sensible pour aider à éliminer une métastase.

1-7 La lymphoscintigraphie : [134]

Le modèle de propagation des cellules tumorales vers ganglions lymphatiques sentinelles peut être démontré plus exactement par une combinaison de lympho-scintigraphie et la biopsie du ganglion sentinelle. Quand elle est réalisée correctement, la biopsie du ganglion sentinelle peut fournir des informations importantes qui influent directement sur la prise en charge du

patient et son pronostic.

Dans des mains expérimentées, le taux de faux négatifs pour les procédures de la biopsie du ganglion sentinelle est généralement inférieur à 5% et les problèmes sont souvent rencontrés avec des lésions à la tête et du cou où le taux de détection est bas.

1-8 Marqueurs tumoraux :

L'incidence du mélanome malin continue d'augmenter en dépit de vastes programmes de prévention. Si la maladie localisée peut être guérie, le pronostic des métastases du mélanome est sombre. Par conséquent, des méthodes fiables à détecter les patients à risque de progression de la maladie sont recherchés et le domaine de marqueurs tumoraux a attiré l'attention parce qu'il permet le dépistage.

Le S100 et inhibiteur de l'activité du mélanome (MIA : Melanoma Inhibitory Activity) sont le plus souvent utilisés pour la surveillance des patients atteints de mélanome malin. Les deux protéines ont une spécificité élevée et leur expression est en corrélation avec la charge tumorale du corps [6].

Une étude faite [135] pour l'évaluation des marqueurs tumoraux du mélanome malin a conclu que l'utilisation simultanée du S100 et MIA augmente la sensibilité d'identifier les patients atteints du mélanome malin indépendamment du stade clinique.

Une étude cohorte [136] a étudié la valeur des marqueurs tumoraux dans le diagnostic et pronostic du mélanome malin et a trouvé des niveaux sériques élevés de façon significative dans le groupe atteint par rapport aux témoins sains des marqueurs : S100 , TPS (tissue polypeptide-specific antigen) , OPN(osteoontin), IL-2(Interleukin-2), IL-6 (Interleukin-6) et d'IGFBP-3(Insulin-like growth factor-binding protein).

Cette étude a objectivé aussi que l'augmentation des niveaux sériques du IL-10 (Interleukin-10) et IL-6 ont été associés de façon significative à l'augmentation de l'indice de Breslow , cette étude selon son auteur a conclu que l'analyse des corrélations entre les facteurs pronostiques et la biologie du mélanome est un objectif majeur dans la recherche sur le

mélanome, certains biomarqueurs peuvent refléter la masse tumorale, le potentiel angiogénique ou l'agressivité et de permettre une classification détaillée qui est utile pour la prédiction de l'activité biologique de cette tumeur .

LDH a été largement acceptée comme un marqueur pronostique au stade IV et a été signalé à être adapté pour détecter les métastases hépatiques, bien que sa concentration accrue n'est pas très spécifique pour ce genre de métastases mais plusieurs auteurs ont constaté que LDH sérique augmente chez la plupart des patients atteints de métastases à distance. Une augmentation de la concentration de LDH s'est avéré être un premier signe de métastases chez 12% des patients. Cependant une augmentation de la LDH peut être provoquée par de nombreux autres facteurs et en général la détermination de la LDH à une faible sensibilité et spécificité pour la détection de métastases à distance du mélanome. [120]

Bilan initial du mélanome selon les SOR

<p><u>Stade I AJCC</u> Standards Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital et de naevus atypiques). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p><u>Stades IIA et IIB (NO clinique)</u> Standards Examen clinique complet. L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p>Options</p> <ul style="list-style-type: none">■ échographie locorégionale de la zone de drainage,■ les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appels. <p><u>Stades IIC et III AJCC</u> Standards Examen clinique complet L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p>Options</p> <ul style="list-style-type: none">■ échographie locorégionale de la zone de drainage,■ TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale,■ TEP-FDG pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC).

Figure 55 : Bilan initial du mélanome selon le SOR. [137]

Dans notre série la Radiographie thoracique est réalisé chez 31 patients et l'échographie abdominale est réalisée chez 7 patients.

Echographie des aires ganglionnaires réalisées chez 22 patients et la Radiographie

locale est réalisée chez deux patients.

Le scanner thoraco-abdominal-pelvien a été réalisé chez seize patients

Un scanner facial et cérébral a été réalisé chez un patient avec un mélanome au niveau de la joue.

Une TDM cérébrale a été réalisé chez une patiente avec un mélanome du cuir chevelu.

IRM corps entier est réalisée chez une patiente avec mélanome de la plante du pied.

Ce bilan d'extension réalisée chez nos patients a révélé des métastases chez 13 patients (39%):

- ✓ un patient avec métastases cérébrales
- ✓ 11 patients avec métastases Ganglionnaires
- ✓ Métastases hépatiques chez un patient.

A partir de l'analyse de figure 7 et les tableaux (IV, V, VI), on peut déduire que la fréquence des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic peut être expliquée par :

- La négligence du patient de sa lésion surtout qu'elle ne s'accompagne pas de symptomatologie douloureuse.
- L'indice de Breslow élevé (supérieur à 2mm dans 82% des cas) et le
- Niveau de Clark aussi élevé au moment du diagnostic (à V dans 27% et à IV dans 48% des cas).
- La localisation relativement « cachée » de certaines lésions (par exemple au niveau plantaire dans 73 % des cas).
- Les contraintes financières qui empêchent la population de consulter.

2. Classification :

La classification utilisée est la classification TNM avec les stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui prend en compte l'épaisseur, l'index mitotique, l'ulcération de

la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M) [138]

- Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies (N0) ni métastases (M0). Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur (indice de Breslow).
- Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasés : Le stade III = métastases régionales ; Le stade IV = métastases à distance.

La 7ème version de la classification AJCC du mélanome a été publiée fin 2009 et elle est très proche de la précédente version de 2001. Les quelques modifications sont :

- Au stade local pour les mélanomes de moins d'un millimètre de Breslow, c'est l'index mitotique qui est désormais retenu comme facteur pronostic, en remplacement le niveau de Clark qui disparaît totalement de la classification et le passage du stade T1a au stade T1b est donc défini par la présence d'au moins une mitose par mm² ou par celle d'une ulcération.
- Au stade ganglionnaire, les adénopathies métastatiques peuvent être authentifiées par un examen anatomo-pathologique mais également par hybridation in situ seule sans limite inférieure de la taille du foyer métastatique.

Une étude cohorte Vicki [139] a étudié l'impact de cette nouvelle édition sur la classification des mélanomes minces et elle a montré l'importance de l'index mitotique dans les mélanomes minces comme un facteur de risque pour les métastases du ganglion sentinelle et le rôle de la biopsie du ganglion sentinelle dans un sous-groupe de patients atteints de mélanomes minces.

Classification T	Épaisseur (indice de Breslow)	Ulcération/mitoses
T1	< ou = à 1 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01-4,00 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Classification N	Nombre de ganglions envahis	Invasion métastatique
N1	Un seul ganglion envahi	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2-3 ganglions envahis	a : micrométastase b : macrométastase c : métastases en transit/nodules satellites <u>sans</u> envahissement ganglionnaire
N3	≥ 4 ganglions envahis <u>ou</u> masse polyganglionnaire <u>ou</u> métastases en transit/nodules satellites <u>avec</u> ganglions envahis	
Classification M	Site des métastases	Taux sérique de LDH
M1a	Cutané, sous-cutané ou ganglionnaire au-delà de l'aire ganglionnaire régionale	Normal
M1b	Pulmonaire	Normal
M1c	Autres localisations viscérales Toutes métastases à distance	Normal Augmenté

Micrométastase : métastase ganglionnaire décelée à l'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle tandis que le ganglion n'est pas palpable. Macrométastase : ganglion cliniquement palpable (et/ou d'allure tumorale à l'échographie ganglionnaire) et métastatique.

Figure 56 : classification TNM des mélanomes (AJCC 2010). [140]

Stade I	Mélanome localisé (N0M0) à faible risque évolutif
IA	T1a
IB	T1b ou T2a
Stade II	Mélanome localisé (N0M0) avec risque de rechute
IIA	T2b ou T3a
II B	T3b ou T4a
II C	T4b
Stade III	Mélanome avec atteinte ganglionnaire régionale (N+M0)
IIIA	N1a ou N2a (mélanome non ulcéré T1-T4a)
IIIB	N1a ou N2a (mélanome ulcéré T1-T4b) N1b ou N2b (mélanome non ulcéré T1-T4a) N2c (mélanome ulcéré ou non T1-T4a/b)
IIIC	N1b ou N2b (mélanome ulcéré T1-T4b) N3 (mélanome ulcéré ou non)
Stade IV	Mélanome avec métastases au-delà du 1^{er} relais ganglionnaire régional (M+)

Figure 57 : stades anatomiques selon classification AJCC 2009. [140]

Dans notre série, on a eu 4 malades qui sont classés stade I (IB), 16 malades classés en stade II, 11 malades classés en stade III et deux malades sont classés en stade IV (**Tableau IX**)

On note a partir de ce Tableau IX que 39% des patients de notre étude sont classés en stade III ou IV, ce chiffre élevé peut être expliqué par :

- La fréquence des mélanomes types acrolentigineux.
- Le manque d'une stratégie de sensibilisation sur le mélanome et sur sa gravité chez la population à risque ce qui explique le délai important entre le moment de l'apparition des lésions et date de consultation (une moyenne estimée a 2 ans dans notre étude).
- La Fréquence de la localisation plantaire (73% des cas), ce qui rend la détection de la lésion difficile.
- Les contraintes financières et géographiques qui empêchent la population de consulter.

VIII. Traitement

1. Les moyens thérapeutiques :

1-1 Traitement chirurgicale :

a. Exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale reste la principale modalité pour le traitement des mélanomes, ils sont très curable dans les stades localisés et leur traitement est l'exérèse chirurgicale avec des marges proportionnelles au microstage de la lésion primaire dans 80 % des cas. [168]

Les marges d'exérèses latérales sont schématisées dans le tableau suivant :

Tableau XIII : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome. [168]

Indice de Breslow (mm)	Marges d'exérèses (cm)
in situ	0,5-1
≤ 1	1
1,01-2	1-2
2,01-4	2
> 4	2-3

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'est pas recommandée, car aucun bénéfice significatif en termes de récurrence ou de survie n'a été démontré au-delà [168].

Les marges d'exérèse en profondeur, non spécifiée dans les standards options et recommandations et elles sont réalisées selon la topographie anatomique et emportant tout l'hypoderme.

Dans notre série, 32 patients ont subis une exérèse chirurgicale avec des marges d'exérèses latérales variant entre 1 cm et 3cm en respectant les recommandations et les marges de sécurité de l'exérèse profonde emportant tout l'hypoderme.

b. le curage ganglionnaire (ganglion sentinelle) [141]

La Cartographie lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle peuvent être pris en considération pour évaluer la présence de métastases occultes dans les ganglions lymphatiques régionaux de patients atteints de tumeurs primaires de plus de 1 jusqu'à 4 mm, identifiant potentiellement les individus qui peuvent être épargnés de la morbidité de dissections du curage ganglionnaire régionales et les individus qui peuvent profiter d'un traitement adjuvant.

Donc pour assurer l'identification précise du ganglion sentinelle, la cartographie lymphatique et l'exérèse du ganglion sentinelle doivent précéder l'excision large du mélanome primaire.

Plusieurs études ont démontré la précision diagnostique de la biopsie du ganglion sentinelle avec des taux de faux négatifs de 0% à 2%.

Si le mélanome métastatique est détecté par la biopsie alors un curage ganglionnaire régional complet peut être effectué dans une deuxième procédure.

Dans notre étude, le curage ganglionnaire est réalisé chez 19 patients (59 %) :

- ✓ 13 patients (68%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de nécessité dont 8 curages (61,5%) ont objectivé des ganglions métastatiques
- ✓ 6 patients (32%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de principe (sans adénopathie palpable) dont 3 curages (50% des curages ganglionnaires de principe réalisés) ont objectivé des ganglions métastatiques ce qui appuie le rôle important de l'imagerie et de l'étude anatomopathologique dans la recherche des métastases ganglionnaires occultes.

c. Mode de réparation de la perte de Substance

La reconstruction après exérèse chirurgicale de la tumeur est établie selon les principes généraux de reconstruction, la cicatrisation dirigée, suture, greffes de peau, lambeaux locaux et les volets de microchirurgie peuvent être utilisés selon la taille, localisation et la composition de la perte de substance, de l'âge du patient et l'état général du patient. [142]

Dans une étude prospective [143] sur la reconstruction après l'exérèse du mélanome de la nuque et la face chez 42 patients, Une échelle ordinale a été utilisé pour évaluer plusieurs critères de l'issue de reconstruction (douleur, les démangeaisons, la couleur, la cicatrisation, la raideur, l'épaisseur et l'irrégularité) et une échelle visuelle analogique (EVA) a été utilisé pour évaluer la perception de l'apparence et la satisfaction du patient et les résultats étaient pour les patients qui ont reçu des greffes de peau ont signalés des scores EVA significativement défavorables par rapport aux autres méthodes de reconstruction ($P = 0,046$) en outre, des greffes de peau ont reçu nettement moins de bonnes évaluations ordinales d'échelle pour les démangeaisons ($P = 0,043$), la couleur ($P = 0,047$), les cicatrices ($P = 0,003$) et la rigidité ($P = 0,041$) par rapport aux autres méthodes de reconstruction.

L'auteur de cette étude [143] a conclu que le degré de déficience émotionnelle après la reconstruction d'un mélanome de la face ou du cou est corrélé avec la perception de l'apparence du patient est plus important du point de vue du patient. D'autre part selon la présente étude, les lambeaux sont les méthodes préférées de la reconstruction, tandis que les greffes de peau sont les moins favorisés.

Dans une autre étude faite en 2014 par Hayashi T [144] dont l'objectif était d'analyser les modes de reconstruction post-exérèse des mélanomes de la face , il a objectivé que les lambeaux ont été fréquemment utilisés dans les cas de grandes zones de perte de substance avec des mélanomes épais alors que les greffes de peau ont été utilisées pour une grande variété d'épaisseurs tumorales et pour les patients âgés avec des mélanomes épais (en raison de l'état général des patients). Cette présente étude a conclue que la procédure de reconstruction après l'excision d'un mélanome de la face se base sur trois facteurs importants: taille de perte de substance, la gravité du mélanome, et l'âge du patient et que la procédure de reconstruction n'a eu aucun impact sur le pronostic.

Pour les mélanomes de plante du pied, des études sont fait pour étudier les modes de réparation de la perte de substance après exérèse et elles ont conclues que Le lambeau cutané peut fournir le tissu local bien vascularisé pour les zones de poids-roulement où une greffe de

peau seul peut ne pas être appropriée à condition que ces lambeaux doivent être bien rembourrés ce qui offre une couverture durable surtout pour les pertes de substance post-exérèse de taille moyenne dans le mélanome acrolentigineux . [142]

En général, pour les mélanomes des extrémités inférieures et selon les études faites dans ce cadre, le lambeau cutané a été trouvé pour être une option fiable mais sans avoir un impact sur la survie de ces patients.

Dans notre série, Le mode de réparation de la perte de substance post-exérèse tumorale des patients opérés : 5 patients ont bénéficié d'une suture directe, 26 patients ont bénéficié d'une greffe cutanée (dont 20 patients ont présenté une bonne évolution et 4 patients ont présenté une lyse de greffe) alors qu'une seule patiente a bénéficié d'un lambeau type neuro-sural dont l'évolution était bonne , à partir de ces résultats , on note que 81% des cas de notre série ont bénéficié d'une greffe cutanée dont 77% avait une bonne évolution plastique.

1-2 Traitement adjuvant :

Bien que le mélanome métastasé soit rarement curable mais les options de traitement sont en pleine expansion, le traitement adjuvant se base sur Deux approches inhibition et cibler la voie de protéine kinase activée, cette approche a démontré une amélioration de la survie globale dans les essais randomisés , bien qu'aucun de ces deux approches ne semble être curatif lorsqu'il est utilisé comme agents uniques mais les premières données de combinaisons sont prometteuses , étant donné le développement rapide de nouveaux agents et combinaisons.

a. Immunothérapie avec : [145]

➤ Ipilimumab est un anticorps monoclonal qui se lie à CTLA-4 et bloquant ainsi sa capacité à réguler l'activation des lymphocytes T, la prolifération et la fonction effectrice, il a démontré une amélioration de la survie sans progression dans des essais randomisés internationaux multicentriques chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou avancé, entraînent ainsi son approbation par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en 2011.

➤ l'Anti-PD-1 et PD-L1 : La voie de PD-1 est un médiateur clé immuno-inhibitrice de

l'épuisement des lymphocytes T, le blocage de cette voie peut conduire à une activation des cellules T et leur expansion avec des fonctions effectrices améliorées et il est commercialisé sous le nom Pembrolizumab.

➤ Lambrolizumab a reçu l'approbation accélérée en 2014 en démontrant des réponses durables chez les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu l'ipilimumab.

➤ L'interleukine-2 (IL-2) : Interféron alpha-2b à haute dose a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 1995 pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome ayant subi une résection chirurgicale complète mais qui sont considérés comme exposés à un risque élevé de rechute (stades IIB, IIC, et III), toutefois des essais multicentriques prospectifs randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose et l'interféron pégylé amélioreraient la survie sans rechute mais n'améliorent pas la survie globale.

b. La Thérapie ciblée :

Les études menées à ce jour indiquent que les inhibiteurs de BRAF et MEK peuvent avoir un impact important sur l'histoire naturelle du mélanome, même si ils ne semblent pas être curatifs comme agents simples.

L'inhibiteur de BRAF commercialisé en deux produits : Vemurafenib qui est un inhibiteur sélectif de la kinase BRAF approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2011, a démontré une amélioration de la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de métastase avancée, son indication est limitée aux patients avec une mutation BRAF V600E démontré par un test approuvé [146]. Le deuxième produit commercialisé est Dabrafenib qui est un inhibiteur sélectif de BRAF, c'est une petite molécule disponible oralement et qui a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013, il a montré une amélioration de la survie sans progression en le comparant à la chimiothérapie. [145]

Le vémurafénib est généralement bien toléré alors que ses effets indésirables les plus fréquents sont les arthralgies, les éruptions cutanées, l'alopecie, la photosensibilité, la fatigue, les

nausées, les diarrhées et le prurit donc il est recommandé de surveiller régulièrement les enzymes hépatiques, puisqu'une élévation est possible. En cas d'effets indésirables, un traitement symptomatique peut être instauré avec un ajustement posologique du vémurafénib. [145]

L'inhibiteur de MEK : commercialisé sous le nom Trametinib c'est un inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2 sous forme d'une petite molécule orale approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013 pour les patients inopérables ou en cas d'un mélanome métastatique avec BRAF V600E, il a démontré a amélioré la survie sans progression en le comparant a la chimiothérapie. [145]

c. Chimiothérapie : [3]

Elle peut être utilisée pour traiter un mélanome avancé mais il n'est pas souvent utilisé comme traitement de 1ère ligne dans les autres équipes du monde car les nouvelles formes de l'immunothérapie et les médicaments ciblés sont devenus disponibles dans ces pays, elle n'est habituellement aussi efficace dans le mélanome comme dans certains autres types de cancer mais elle peut soulager les symptômes ou prolonger la survie pour certains patients.

Plusieurs médicaments de chimiothérapie peuvent être utilisés pour traiter le mélanome: La dacarbazine (également appelé DTIC), témozolomide paclitaxel, la carmustine, cisplatine, carboplatine et vinblastine.

d. Traitement palliatif (radiothérapie) :

Bien que le mélanome soit une tumeur relativement résistant aux radiations mais la radiothérapie palliative peut soulager les symptômes, des études rétrospectives ont montré que le soulagement des symptômes et un certain rétrécissement de la tumeur sous la radiothérapie peut survenir chez les patients ayant des multiples métastases cérébrales, les métastases osseuses ou une compression de la moelle épinière. [145]

e. La vaccination : [167]

Vaccins anti-mélanome (Thérapie cellulaire vaccinale) sont une alternative théoriquement attractive à la chimiothérapie ou immunothérapie avec des cytokines car ils sont généralement associés à une toxicité relativement faible. Les vaccins anti-mélanome est un type d'immunothérapie active spécifique sur la base de l'expression de cellules de mélanome HLA et de certains antigènes associés à des tumeurs. De nombreux antigènes associés au mélanome ont été identifiés et qui est d'entre eux sont le plus important dans le déclenchement de la réaction cytotoxique nécessaire et les réponses humorales pour tuer les cellules de mélanome reste incertaine.

En outre, La plupart des essais actuels pour les vaccins de mélanome sont pour un mélanome avancée (stades III et IV) alors que des essais visant à la prévention ne sont pas encore disponibles.

Pour l'instant, aucun grand essai randomisé n'a démontré un avantage de ces vaccins sur la survie globale des patients, cependant une étude récente a montré que le vaccin en combinaison avec haute dose IL-2 ont montré une amélioration significative du taux de réponse et la survie sans progression par rapport à l'IL-2 seul et fournit la première preuve de bénéfice clinique pour les stratégies vaccinales chez les patients atteints de mélanome.

f. Les Traitements qui sont en cours d'évaluation : [145]

La recherche dans le domaine du mélanome métastatique est en effervescence tandis que certains continuent de démystifier les mécanismes physiopathologiques à la base de prolifération de cette tumeur d'autres travaillent à développer de nouvelles molécules ou encore à définir les paramètres de l'emploi optimal des nouvelles approches thérapeutiques et parmi eux on note :

- pour la thérapie ciblée : utilisation de la thérapie de combinaison des Inhibiteurs de la transduction du signal, y compris P13K (phosphoinositide-3 kinase) et Akt inhibiteurs (protéine kinase B), CDK (kinases cycline-dépendantes).
- Les agents antiangiogéniques : Les données précliniques suggèrent que la production accrue de facteur endothéliale vasculaire de croissance peut être impliqué dans la résistance aux inhibiteurs de BRAF.
- une thérapie ciblée pour les populations spécifiques du mélanome : dans les sous-groupes des mélanomes, des mutations activatrices peuvent se produire dans NRAS (15% -20%) et c-KIT (28% -39%) pour les mélanomes acraux et CDK4 (<5%) pour les mélanomes des muqueuses en outre, des médicaments mis au point pour cibler les voies activées par ces mutations et qui sont actuellement en essais cliniques.

2. Les indications thérapeutiques :

Les options thérapeutiques sont définies en fonction notamment de la localisation, du stade, et de l'état général du patient, l'Institut national du cancer dans sa dernière version 2014 a schématisé les indications thérapeutiques en fonction du stade selon le tableau suivant :

Tableau XV : traitement standard du mélanome en fonction du stade. [145]

Stade	Traitement standard
Stade 0	exérèse
stade 1	exérèse +/- curage
stade 2	exérèse +/- curage
stade 3 opérable	exérèse +/- curage
stade 3 inopérable; stade 4 ; mélanome récurrent	immunothérapie
	inhibiteurs de transduction du signal
	chimiothérapie
	traitement palliatif (radiothérapie)

2-1 Traitement du mélanome stade 0 (in situ) : [3]

Dans ce stade la profondeur du mélanome est limitée au niveau de la couche supérieure de l'épiderme et il est généralement traité par chirurgie (large excision) avec une marge d'environ 0,5 cm de la peau normale.

Si les bords d'exérèse sont tumoraux, un complément d'exérèse de la zone peut être effectué.

Pour les mélanomes situés au niveau des zones sensibles sur le visage, certains médecins peuvent utiliser la chirurgie de Mohs si la chirurgie peut être déformante.

2-2 Traitement du mélanome stade I (mélanome localisé NOM0 a faible risque évolutif) :

Pour l'exérèse chirurgicale : les marges d'exérèses dépendent de l'épaisseur et la localisation du mélanome, les preuves suggèrent que les lésions pas plus épaisses que 2 mm peuvent être traitées de façon conservatrice avec des marges d'exérèse radicales de 1 cm. [142]

Un essai randomisé [148] compare les marges étroites (1 cm) avec de larges marges (≥ 3 cm) chez les patients atteints de mélanomes pas plus épais que 2 mm a montré qu'il n'y a aucune différence observée entre les deux groupes dans le développement de la métastases, la survie sans récurrence ou sur la survie globale.

Deux autres essais randomisés [149,150] ont comparé les marges de 2 cm avec des marges plus larges (4 cm ou 5 cm) et ont conclu qu'aucune différence statistiquement

significative de récurrence locale, de métastases à distance, ou de survie globale a été trouvée et la médiane de suivi était d'au moins 10 ans pour les deux essais.

Dans une autre étude [151], la réduction des marges de 4 cm à 2 cm a été associée à la fois: d'une diminution statistiquement significative de la nécessité d'une greffe de peau (de 46% à 11% ; $P < 0,001$) et d'une réduction de la durée d'hospitalisation.

Concernant le curage ganglionnaire : le curage ganglionnaire régional n'est d'aucune utilité éprouvée pour les patients atteints de mélanome de stade I alors que la Cartographie lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle pour les patients qui ont des tumeurs d'épaisseur intermédiaire et / ou tumeurs ulcérées peuvent identifier les individus avec atteinte ganglionnaire occulte donc ces patients peuvent bénéficier de curage régionale et traitement adjuvant. [152]

Dans une étude randomisée [153] a pour but d'objecter l'impact du curage pour les mélanomes de 1.2 mm jusqu'à 3.5 mm d'épaisseur, Il n'y avait pas un avantage de survie spécifique au mélanome (critère principal) pour les patients assignés au hasard pour subir une excision large avec lymphadénectomie complète immédiate par rapport au patients qui 'ont subit un curage ganglionnaire retardé à une médiane de 59,8 mois.

Si la biopsie du ganglion sentinelle est positive, un traitement adjuvant avec l'interféron après curage ganglionnaire est recommandé selon les études. [3]

2-3 Traitement du mélanome stade II (mélanome localisé NOM0 avec risque de rechute) :

Pour l'exérèse chirurgicale : les mélanomes avec une épaisseur comprise entre 2 mm et 4 mm, les marges chirurgicales doivent être de 2 à 3 cm, il y a peu de données qui sont disponibles pour guider le traitement chez les patients présentant des mélanomes plus épais de 4 mm, Cependant la plupart des recommandations favorisent des marges de 3 cm à chaque fois que c'est possible sur le plan anatomique.

Une étude menée au Royaume-Uni [154] sur des patients atteints de mélanomes plus épais de 2 mm et qui ont subit l'excision soit avec des marges de 1 cm ou 3 cm et qui a

objectivé que les patients traités par excision avec des marges de 1 cm avaient des taux plus élevés de récurrence loco-régionale (risque relatif [RR]=1,26; [IC] de 1,00 à 1,59; P = 0,05) alors qu'aucune différence de la survie n'a été observée dans les deux groupes de patients (HR =1,24; IC 0,96 à 1,61; P = 0,1) , en outre cette étude a suggérée que les marges de 1 cm peuvent ne pas être adéquat pour les patients atteints de mélanomes plus épais de 2 mm.

Pour le curage ganglionnaire il n'y a pas de données publiées sur la signification clinique de la micro-métastase du mélanome dans les ganglions lymphatiques régionaux qui sont disponibles à partir des études prospectives.

Alors que certaines données suggèrent que pour les patients atteints de tumeurs d'épaisseur intermédiaire, la survie est meilleure chez les patients qui subissent une lymphadénectomie régionale immédiate par rapport à ceux qui retardent le curage jusqu'à l'apparition clinique de métastases ganglionnaires. Cette constatation doit être considérée avec prudence car elle est issue d'une analyse de données d'un essai randomisé. [155]

Pour le traitement adjuvant : une étude [156] faite pour étudier l'impact de l'interféron à haute dose alpha-2b sur le traitement du mélanome à ce stade et a montré que la survie globale médiane pour les patients qui ont reçu le traitement à haute dose d'interféron alpha-2b était de 3,8 années contre 2,8 années pour ceux dans le groupe témoin mais cette analyse des mélanomes du stade II n'a pas réussi à montrer un bénéfice sur la survie globale ou sur la survie sans progression de l'interféron à haute dose parce que le nombre de patients de stade II était petit dans cette analyse et il est difficile de tirer des conclusions significatives à partir de cette étude pour ce groupe spécifique.

2-4 Traitement du mélanome opérable stade III (mélanome avec une atteinte ganglionnaire régionale N+M0) :

Concernant le traitement chirurgical, la tumeur peut être traitée avec exérèse locale avec marges de 2 cm à 3 cm, selon l'épaisseur de la tumeur et localisation. [151]

Concernant le curage ganglionnaire, le mélanome à ce stade a déjà atteint les ganglions

lymphatiques régionaux alors que le traitement chirurgical du mélanome de stade III selon l'American cancer society nécessite généralement une large excision de la tumeur primaire avec curage ganglionnaire (*Lymphadénectomie* régionale) [3].

Concernant le traitement adjuvant, des essais thérapeutiques prospectives multicentriques randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose (interféron alpha-2b et de l'interféron pégylé) est approuvé pour le traitement adjuvant des patients à risque élevé de rechute et qui peuvent améliorer la survie sans récurrence mais n'a pas d'impact sur la survie globale.

Dans ce cadre , une étude Kirkwood JM [2] incluant 642 patients dans le but de la recherche de l'impact de forte dose interféron alpha-2b sur les patients a haut risque de récurrence a conclu qu'après un suivi médian de 52 mois, un avantage sur la survie sans progression statistiquement significative a été montré pour tous les patients qui ont reçu de l'interféron à haute dose en comparaison avec le groupe témoin ($P = 0,03$), et que ni interféron à haute dose, ni interféron à faible dose n'ont donné un avantage sur la survie globale par rapport au témoin ($[RR] = 1$; $P = 0,995$).

Pour les patients de ce stade, d'autres options incluent la thérapie ciblée, des injections de Bacille Calmette Guérin (BCG), la radiothérapie, une chimiothérapie ou une combinaison de l'immunothérapie et la chimiothérapie (biochimiothérapie) pourrait être discuté. [3]

2-5 Traitement du mélanome stade III inopérable, stade IV et mélanome récurrent :

Les options thérapeutiques pour le stade III inopérable, le stade IV, et le mélanome récurrent sont les suivants:

a. Immunothérapie :

Anti-CTLA-4: L'ipilimumab a démontré un bénéfice clinique en prolongeant la survie globale dans des essais randomisés et a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2011, dans ce cadre une étude du Robert C [147] incluant

502 patients traités pour mélanome au stade métastatique a conclue que la survie globale médiane était de 11,2 mois ([IC]= 9,4 à 13,6) pour le groupe qui a reçu l'ipilimumab-DETICENE contre 9,1 mois (IC = 7.8-10.5) pour le groupe qui a reçu placebo- DETICENE.

Parmi les options thérapeutiques qui sont discuté pour les patients de ce stade on a le Pembrolizumab accordé l'homologation accélérée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en Septembre 2014 pour les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique qui ont progressé malgré un traitement avec l'ipilimumab et /ou Inhibiteur de BRAF bien que des études randomisé sont encore sous l'évaluation de son impact sur la survie globale et sur la survie sans progression.

On a aussi la forte dose d'interleukine-2 (IL-2) en se basant sur une analyse groupée de 270 patients de huit essais mono et multi-institutionnels dans 22 établissements réalisés entre 1985 et 1993 , la forte dose d'IL-2 a démontré un taux de réponse complète de 6% à 7%. [157]

Dans ces derniers années, un nouveau concept a été développé qui est la double immun-modulation qui consiste a l'administration combinée d'anti-CTLA-4 et anti-PD-1 qui semble avoir un niveau plus élevé de l'activité anti-mélanome que chaque agent soit utilisé seul et qui présente un profil de toxicité gérable en outre , les données de cette étude ont été mis à jour en 2014 par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [158] et qui a objectivée que la survie globale dans la cohorte initiale de 53 patients à un et deux ans était de 94 et 88 % respectivement.

D'autres molécules peuvent être utilisée en immunothérapie pour les mélanomes au stade avancé qui sont encore d'évaluation par exemple : 4-1BB (CD137) qui agit comme un agoniste et peuvent provoquer la Co-stimulation de cellules CD8 + et CD4 + et OX-40 qu'est un autre récepteur du TNF qui agit également comme un facteur de co-stimulation de cellules T. [159-160]

b. Thérapie ciblée :

Vemurafenib a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2011 pour les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600E positive dans ce cadre , une étude de Sosman JA [161] qui a étudié la réponse thérapeutique du Vemurafenib a signalé un taux de réponse de 53% (IC= 44-62) avec huit patients (6%) atteignant réponse complète et que La durée médiane de réponse était de 6,7 mois (IC = 5.6 à 8.6).

Dabrafenib a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013 pour les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600E positive alors dans ce cadre , une étude menée par Hauschild A en 2012 pour comparaison entre le traitement par Dabrafenib et la chimiothérapie et a conclu que la survie sans progression estimée était de 5,1 mois pour Dabrafenib contre 2,7 mois pour la chimiothérapie et que la réponse complète était de 3% pour Dabrafenib contre 2% chez les patients recevant une chimiothérapie respectivement [162] .

Pour le Trametinib , les données précliniques suggèrent que les inhibiteurs de MEK peuvent limiter la croissance et induire la mort cellulaire de certaines tumeurs de mélanome humain ayant un gène BRAF muté il a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013 pour les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec mutation V600E BRAF ou des mutations de K positives , en outre pour évaluer l'impact de ce traitement, une étude faite par Flaherty KT [163] a conclu que la survie sans régression était de 4,8 mois chez les patients recevant le Trametinib contre 1,5 mois pour la chimiothérapie (CI=0.33-0.63).

LA Combinaison des moyens de la thérapie ciblée est un nouveau concept qui vient d'être développé qui se base sur la notion que la résistance aux inhibiteurs de BRAF chez les patients avec des mutations BRAF V600 peut être associée à la réactivation de la voie MAPK donc la combinaisons d'inhibiteurs de transduction du signal qui bloquent des sites différents dans la même voie ou des sites dans de multiples voies sont un domaine de recherche actif , en fait ,

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux a accordé en Janvier 2014 la combinaison du Dabrafenib et Trametinib dans le traitement des patients atteints de mélanomes non résecable ou métastatique qui portent la mutation V600E BRAF ou la mutation V600 K ceci était suite au résultat d'une étude faite par Flaherty KT [164] dans ce cadre et qui a conclu que les patients traités avec cette combinaison avaient un taux de 76% de réponse avec une durée moyenne de 10,5 mois alors que les patients traités par Dabrafenib seuls avaient un taux de 54% de réponse avec une durée moyenne de 5,6 mois .

Parmi les autres moyens thérapeutiques des patients de ce stade on trouve les inhibiteurs multi-kinases qui ont une activité à la fois contre la signalisation du facteur vasculaire endothéliale de croissance et la / MEK voie / ERK Raf au niveau de la RAF kinase, cet agent avait une activité minimale en monothérapie dans le traitement du mélanome , dans ce cadre des essais randomisés n'ont montré aucune amélioration par rapport à la chimiothérapie seule soit comme traitement de première ligne ou comme traitement de deuxième ligne. [162]

En on trouve aussi les inhibiteurs de KIT dont les premières données suggèrent que les mélanomes des muqueuses ou acraux peut être sensible à une variété d'inhibiteurs de c-Kit pour les patients atteints du mélanome inopérable de stade III ou stade IV avec mutation du gène c-KIT. [165]

c. La chimiothérapie :

La Dacarbazine (DETICENE) a été approuvé en 1970 sur la base des taux de réponses globales comprises entre 10% et 20% des cas alors que l'impact sur survie globale n'a pas été démontré dans des essais randomisés. [147]

Le Témazolomide (Témodal®) selon les deux études cliniques qui l'ont comparé à la dacarbazine et elles ne sont pas parvenues à démontrer une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale. [147]

Certaines études suggèrent que la combinaison de la chimiothérapie avec l'immunothérapie par l'interféron-alpha et / ou l'interleukine-2 peut être plus efficace que la chimiothérapie seule.

d. La Radiothérapie :

Le mélanome est considéré comme une tumeur relativement radio-résistante mais les patients peuvent tirer un bénéfice clinique du rayonnement de métastases symptomatiques alors la radiothérapie est habituellement utilisée comme traitement d'appoint pour l'utilisation de la thérapie systémique et elle est particulièrement utile chez les patients avec des métastases du système nerveux central. [166]

Dans notre série, Concernant le traitement adjuvant :

- Une patiente n'a pas été opérée pour raison de son état général précaire devant un mélanome d'emblé métastatique, elle était adressé au service d'oncologie pour prise en charge (chimiothérapie+radiothérapie) et elle est décédée par des métastases cérébrales.
- Tout les autres patients opérés ont été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge post-exérèse (chimiothérapie et/ou radiothérapie) vu le potentiel métastatique du mélanome dont 3 patients ont présenté une récurrence locale avec des métastases ganglionnaires et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur avec curage ganglionnaire , deux patients ont présenté une récurrence locale et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur et trois patientes ont présenté une métastase ganglionnaire pour laquelle elles ont eu un deuxième curage ganglionnaire alors que 18 patients n'ont pas présenté ni récurrence locale ni métastases et 6 patients sont perdus de vue.

A partir de ces données, on objective que 18% des patients ont présenté des métastases ganglionnaires et que 15% des patients ont présenté des récurrences locales alors que 54% ont présenté une bonne évolution carcinologique ces résultats qui *rejoignent* les données de la littérature confirment l'importance du traitement chirurgicale avec des marges d'exérèse adapté en fonction du l'indice de Breslow dans la prise en charge des mélanomes ainsi que l'importance de l'instauration d'une chimiothérapie adjuvante pour les cas du mélanome dans notre pays devant le manque des nouveaux moyens thérapeutiques .

IX. Surveillance-complications du traitement

De grandes variations dans les recommandations existent pour le suivi des patients et la surveillance et le principe de base de ces plans de surveillance est de permettre la détection précoce des récurrences ou d'un nouveau mélanome primaire alors qu'il y a beaucoup de données montrant que la plupart des récurrences vont se développer dans les 5 premières années.

Avec le risque de développer un deuxième mélanome invasif estimé à 2-8% [72-74] plus de la moitié des récurrences du mélanome sont détectées par les patients eux-mêmes et il est supposé que les avantages potentiels de suivi sont que l'intervention précoce se traduirait par des améliorations dans le contrôle de la maladie, la survie et / ou la qualité de la vie dont aucun n'a encore été prouvé. En tant que tel, le suivi reste un sujet controversé entre l'équilibre des avantages de détection d'une récurrence et le coût de suivi intensif. [169]

Les intervalles de suivi recommandé pour chacune des recommandations internationales sont détaillés dans le tableau XVI : [170]

Tableau XVI : plan de suivi selon différentes recommandations [170]

Stades (AJCC)	Plan de surveillance			
	NCCN	ACN	ESMO	CCO/CMA
Stage 0	Examen cutané annuel	Examen cutané annuel	Tous les 3 mois	Examen cutané annuel
stage Ia	ATCDs et examen physique tous 3-12 mois pdt 5 ans, puis tous les ans	ATCDs et examen physique tous 6 mois pdt 5 ans, puis tous les ans	Tous les 3 mois pdt 3 ans, puis tous 6-12 par la suite surtout pour support psychologique et pour apprentissage du l'auto-examen Et autopalpation des aires ganglionnaire	Tous 6-12 mois pdt 1 an, puis tous les ans
Stage Ib				tous 6 mois pdt 3 ans, puis tous 12 mois pdt 2 ans, puis selon clinique
Stage IIa				
Stage IIb	ATCDs et examen physique tous 3-6 mois pdt 2 ans, puis tous 3-12 mois pdt 3 ans, puis tous les ans	ATCDs et examen physique tous 3-4 mois pdt 5 ans, puis tous les ans		Tous 3-6 mois pdt 3 ans, puis tous 4-12 mois pour 2 ans, puis tous les ans.
Stage IIc				
Stage III				
Stage IV				

NCCN: National Comprehensive Cancer Network ; ACN: Australian Cancer Network ; ESMO: European society for medical oncology ; CCO :Cancer Care Ontario ; CMA :Canadian Medical Association .

Peut-être sans surprise, l'Australien cancer network possède les plus serrés recommandations de suivi pour les patients atteints de mélanome à tous ses stades étant donné que l'incidence est significativement plus élevée en Australie et en Nouvelle-Zélande par rapport aux Etats-Unis, Canada et l'Europe ,des études ont montré qu'il existe une proportion plus élevée de récurrence du patient détecté en Australie (75% contre 62% dans le monde) éventuellement secondaire à la prise de conscience parmi les patients .

ESMO (Société européenne d'oncologie médicale) reconnaît généralement un calendrier de surveillance suivant : [171]

- ✓ Les visites de suivi avec l'oncologue doivent inclure des questions sur les symptômes et un examen clinique.
- ✓ Aucun examen radiologique, ni analyse de sang n'est nécessaire pour la majorité des patients surtout ceux traités pour un mélanome superficiel.
- ✓ Selon le stade du cancer ou les résultats de l'examen clinique, d'autres examens radiologiques peuvent être effectués, une échographie ganglionnaire, un scanner et une tomographie par émission de positons (TEP) appliquée au corps entier peuvent permettre un diagnostic plus précoce des récurrences locales ou à distance chez les patients avec un haut risque de récurrence par exemple les patients avec un mélanome épais ou ceux traités pour des métastases. Cependant, l'impact de ces examens sur l'espérance de vie n'a pas encore été démontré.
- ✓ Des tests mesurant le niveau de protéine S-100 et de lactate déshydrogénase (LDH) dans le sang sont parfois utilisés pour détecter une récurrence du cancer mais il y a des incertitudes quant à leur réelle utilité.

D'un autre côté, l'ESMO (Société européenne d'oncologie médicale) reconnaît généralement un calendrier de suivi dans le but de fournir un soutien psychologique pour les patients plutôt que pour la détection de récurrence précoce. Cette décision était fondée sur des

preuves que la majorité des récurrences surviennent dans les 5 premières années et que plus de 60% de ces récurrences sont détectés par les patients eux-mêmes. Même alors, il n'existe aucune preuve qu'un calendrier de suivi spécifique pour la détection d'une récurrence précoce aura un impact positif sur la survie. En tant que tel, l'ESMO recommande que les patients effectuent des examens à vie auto-cutanés avec palpation des ganglions lymphatiques périphériques.

Les Standards options et recommandations concernant le mélanome cutané préconisent pour le suivi des patients traités pour un mélanome non

Métastasé (stades I, IIA, IIB, IIC de l'AJCC) : [113]

- De stade I : un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie, une éducation du patient à l'auto-examen et aucun examen complémentaire en dehors des signes d'appel.
- De stade IIA et IIB : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà, une éducation du patient à l'auto-examen et si besoin une échographie loco-régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois mais aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant (décision au cas par cas).
- De stades IIC et III : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà, une éducation du patient à l'auto-examen et si besoin une échographie loco-régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois, des examens d'imagerie complémentaire (TEP-FDG, TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance (leur fréquence est à adapter au cas par cas).

Ce qui concerne les complications :

- Les complications liées au traitement chirurgical sont habituelles de la chirurgie: hémorragie, infections, troubles de la cicatrisation.
- Les complications possibles de la chirurgie ganglionnaire sont (infection, lymphangite) et en particulier (par ordre de fréquence) : [113]

- Lymphocèle (souvent asymptomatique) :

Il s'agit d'une collection de lymphes au niveau de la zone de curage et parfois d'exérèse, le traitement de première intention est une compression par bande élastique localisée et si la lymphocèle devient symptomatique (douleurs, signes de compression) alors une ponction évacuatrice peut être réalisée.

- Lymphoedème chronique

Le lymphoedème d'un ou des deux membres inférieurs ou supérieurs peut être iatrogène (lymphadénectomie) S'il est purement iatrogène, une compression médicale est prescrite et le patient doit être informé des mesures de précaution : éviter les blessures, piqûres, coupures, injections, coups de soleil, expositions à des températures extrêmes, voyages en avion.

En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route. Chez les patients qui font plus de deux épisodes de lymphangite dans l'année, une antibiothérapie prophylactique est envisagée. Sa prévention comporte la kinésithérapie (drainage lymphatique) et la compression médicale par bandes et manchons.

- Lymphorrhée

Elle survient en général après une infection de la lymphocèle, le traitement comprend le drainage de la lymphocèle accompagné de soins locaux et la cicatrisation est généralement longue.

En ce qui concerne les principaux moyens du traitement adjuvant (chimiothérapie et immunothérapie), leurs complications sont schématisées dans le tableau suivant :

Tableau XIV : principales effets indésirables l'immunothérapie et chimiothérapie [113]

Effets indésirables	Conduite à tenir
Immunothérapie	
Syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit, myalgie, céphalée, sueurs et arthralgies	Prescrire du paracétamol, une fièvre persistante chez un neuropénique doit faire rechercher une autre cause notamment une infection grave
Troubles digestifs : diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales,	Traitement symptomatique
Alopécie	Réversible à l'arrêt du traitement
Hématotoxicité : anémie, leucopénie, thrombocytopénie	Adaptation des doses
Anorexie, perte de poids	Si perte de poids > 10% arrêt du traitement
Affections psychiatriques	Surveillance de l'apparition des signes, si nécessaire prescrire de psychotropes ou voir même arrêt du traitement
Chimiothérapie	
Nausées, vomissements, diarrhée	Prescrire systématique des anti-diarrhéique et antiémétiques
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Prescrire d'érythropoïétine et de G-CSF selon la lignée touchée Si température > 38,5°C, hémogramme et prescrire une antibiothérapie probabiliste à large spectre

X. Evolution et pronostic

1. Evolution :

Le principal risque évolutif du mélanome est la survenue des métastases, 43 patients (47,8%) sont décédés d'une évolution du mélanome et la médiane de survie après récurrence ganglionnaire était 31,8 mois ([IC] de 23,3 à 40,3 mois) [172].

La période du temps entre l'exérèse de la tumeur primaire et la réapparition ultérieure d'une récurrence est appelée la dormance métastatique, en outre dans les mélanomes, une

période de dormance peut se terminer par l'émergence d'une récurrence au niveau d'un site métastatique et rarement au niveau du site de la tumeur primaire , donc les mélanomes autant que certains autres cancers tels que la prostate et certains types de cancer du sein, ont souvent un cycle très long dans lequel les métastases ne se manifestent pas qu'après des années ou même des décennies ,cliniquement un mélanome localisé peut se reproduire après un intervalle de 10 ans ou plus [173].

Les premiers sites non contigus à laquelle les cellules du mélanome sont sensées se propager sont les ganglions lymphatiques [174] avec un risque significatif pour les patients ayant un mélanome >1 mm d'épaisseur, la présence de cellules du mélanome dans les ganglions lymphatiques est le prédicteur le plus puissant de la récurrence et la survie chez les patients et si elle est positive (la biopsie du ganglion sentinelle) il est possible que les cellules tumorales ont déjà eu accès à la circulation systémique [175].

Les poumons et la plèvre sont les sites les plus courants de métastase viscérale dans le mélanome et Un sur dix patients atteints de mélanome développera des métastases pulmonaires à un moment donné au cours de leur maladie et les poumons sont souvent le premier site de métastase viscérale dans le mélanome , une série d'autopsie révèlent que plus de 85% des patients atteints de mélanome de stade tardif ayant des preuves d'avoir des métastases pulmonaires [176].

Pour les métastases cérébrales : Les analyses ont suggéré que 20 à 54% des décès par mélanome résultant des métastases cérébrales. A l'autopsie, 36 à 54% de patients atteints de mélanome métastatique ont des métastases cérébrales, bien que relativement moins de 12 à 20% ont des métastases cliniquement évidents au cours de leur maladie bien que lorsque les métastases cérébrales sont présents, des métastases viscérales à d'autres sites sont également habituellement présent. [176]

Les métastases hépatiques sont détectées cliniquement dans 10 à 20% des patients atteints de mélanome cutané et les métastases infra-cliniques du foie sont beaucoup plus fréquents car ils se trouvent dans 54 à 77% des patients atteints de mélanome au moment de

l'autopsie , bien que les métastases du foie surviennent relativement à la fin de la progression de la maladie avec une durée de vie moyenne seulement de 2-4 mois chez les patients atteints cliniquement des métastases hépatiques évidentes , en outre Les métastases hépatiques sont rarement le premier site des métastases au cours de l'évolution du mélanome cutané [176].

Les métastases osseuses sont relativement rares par rapport à d'autres sites mais sont encore observées cliniquement dans 11 à 17% des patients atteints du mélanome. Dans une série d'autopsies, les métastases osseuses sont présentes dans 23 à 49% des patients, bien que les métastases osseuses surviennent généralement chez les patients atteints de la maladie à un stade avancé mais dans un petit sous-ensemble de patients elles peuvent représenter le premier site de récurrence métastatique. En outre, les métastases osseuses du mélanome impliquent généralement le squelette axial le plus souvent la colonne vertébrale [176].

La peau et les tissus sous-cutanés sont les sites les plus communs de métastases du mélanome et les métastases cutanées sont considérées comme un indice précoce de la dissémination hématogène [176].

Les métastases cutanées représentent un événement fréquent dans l'histoire naturelle du mélanome à un stade avancé et la peau étant la première preuve de la diffusion dans 2-20% des patients atteints du mélanome.

Les mélanomes sont également capables de métastaser au tractus gastro-intestinal qui se produit relativement tard dans la progression du mélanome, une fois les métastases gastro-intestinales deviennent cliniquement évidente chez les patients, la moyenne de survie est estimé seulement a 2-4 mois [176].

A partir de l'analyse des résultats statistiques de l'évolution de nos patients, on note que :

- Parmi les 8 patients d'ont l'évolution été marqué par récurrence et/ou métastases (ganglionnaires), on avait 6 cas de mélanome Acrolentigineux (30% des mélanomes Acrolentigineux dans l'étude), un cas de mélanome nodulaire (12,5 % des cas mélanome nodulaire dans l'étude) et un cas de mélanome de type SSM (50% des cas mélanome type SSM dans l'étude).

- Parmi les 18 patients d'ont l'évolution a été marqué par bonne évolution sur le plan carcinologique, on avait 8 cas de mélanome Acrolentigineux (40% des mélanomes Acrolentigineux dans l'étude), 6 cas de mélanome nodulaire (75% des cas mélanomes nodulaire dans l'étude), 3 cas de mélanome de Dubreuil (100% des cas de mélanome de Dubreuil dans l'étude) et un cas de mélanome type SSM (50% des cas de mélanome type SSM).
- un décès chez une patiente avec un mélanome nodulaire d'emblé métastatique (métastases cérébrales).

Devant ces résultats on note la gravité du mélanome acro-lentigineux, puisque parmi les 8 patients qui 'ont présenté une récurrence ou métastases, on avait 6 cas de mélanome acrolentigineux ce qui rejoint les données de la littérature.

On note aussi que les métastases développées au cours de l'évolution post-thérapeutique sont des métastases ganglionnaires dans 100% des cas.

On note aussi que 66% des patients ont présenté une bonne évolution, ce chiffre peut être expliqué :

- Tout les patients ont subi une exérèse latérale large et profonde (emporte tout l'hypoderme) selon les recommandations.
- Tout les patients du service ont été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge en postopératoire et ceci vu le potentiel métastatique du mélanome.

2. Pronostic

Le mélanome malin est le 19eme cause la plus fréquente de décès par cancer en Europe avec près de 22 200 décès par mélanome malin en 2012 (1% du total), en Europe (2012) les taux les plus élevés du monde de mortalité normalisés selon l'âge pour le mélanome malin sont en Norvège pour les hommes et la Slovénie pour les femmes. [177]

Il y avait environ 55 500 décès par mélanome malin à travers le monde en 2012 (0,7% du

total des décès par cancer) et les taux de mortalité du mélanome malin est le plus élevé en Australie / Nouvelle-Zélande et le plus faible en Asie centrale et du Sud. [178]

Le pronostic est affecté par les caractéristiques des tumeurs primaires et métastatiques et les facteurs pronostiques les plus importants ont été incorporées dans la révision en 2009 d'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et qui sont :

2-1 Facteurs cliniques :

- L'âge : Bien que les patients âgés présentent plus fréquemment des mélanomes plus épais et ulcérés et de nombreuses études ont rapporté l'âge pour être un facteur pronostique indépendant. Dans une vaste étude (plus de 17 000 patients) chaque augmentation de 10 ans de l'âge a été associée à une baisse dans les deux taux de survie à 5 et 10 ans [179]. Au Royaume-Uni entre 2010 et 2012, une moyenne de 4% des décès par mélanome malin était chez les hommes et les femmes âgés de 15 à 39 ans et 39% étaient chez ceux âgés de 75 ans et plus. [180]

- le sexe : De nombreuses études indiquent que les femmes ont un meilleur pronostic par rapport aux hommes, même chez les patients avec métastases ganglionnaires et une étude de 488 patients sans signes de maladie métastatique a montré un taux de survie à 10 ans de 86% pour les femmes contre 68% pour hommes bien que l'influence du sexe peut être expliquée par des différences d'épaisseur et fréquence des ulcérations et le site anatomique du mélanome mais les femmes se sont révélés d'avoir des lésions plus fines avec des ulcérations moins fréquentes par rapport aux hommes et le risque du mélanome n'est pas associée avec l'âge de ménarche, le statut ménopausique, utilisation d'un traitement hormonal substitutif, la parité ou l'utilisation des contraceptifs oraux. [181]

- le site anatomique : De nombreuses études ont fait état d'une corrélation entre le pronostic et localisation anatomique en montrant que les lésions des extrémités ont un meilleur pronostic que la tête, le cou et tronc et dans une série de 5093 patients avec mélanome cutané primaire invasive, les endroits qui étaient associée à un risque significativement plus élevé de

décès par mélanome cutané inclus le dos, le thorax, partie supérieure du bras, le cou et scalp. En l'absence des métastases et pour toutes les épaisseurs de la tumeur, un taux de survie à 10 ans de 90% a été observée lorsque mélanome primaire était dans les extrémités comparativement à 70% au niveau du tronc, la tête ou le cou. [182]

– les métastases à distance : avec l'épaisseur de la tumeur et l'implication des ganglions lymphatiques, la présence ou l'absence de métastases affecte profondément la survie de patients et les sites distants les plus fréquemment impliqués de métastases sont les poumons, le système nerveux central (SNC), les tissus mous (par exemple l'hypoderme, les ganglions lymphatiques extrarégionaux), le foie et les os. Il faut noter que le pronostic des métastases superficielles de la peau (par exemple sous-cutané) est meilleure que celles des métastases viscérales (par exemple du poumon, du système nerveux central, le foie, les os). [179]

2-2 Facteurs histologiques :

– Indice de Breslow : Avec envahissement ganglionnaire et les métastases à distance, l'épaisseur de la tumeur est un des prédictors pronostiques les plus fiables actuellement disponibles et les taux de survie suivantes sont basées sur près de 60 000 patients de la base de données de l'American Joint Committee on Cancer 2008 : [3]

Stade IA: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 97%. La survie à 10 ans est d'environ 95%.

Stade IB: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 92%. La survie à 10 ans est d'environ 86%.

Stade IIA: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 81%. La survie à 10 ans est d'environ 67%.

Stade IIB: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 70%. La survie à 10 ans est d'environ 57%.

Stade IIC: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 53%. La survie à 10 ans est d'environ 40%.

Stage IIIA: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 78%. La survie à 10 ans est d'environ 68%.

Stage IIIB: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 59%. La survie à 10 ans est d'environ 43%.

Stade IIIC: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 40%. La survie à 10 ans est d'environ 24%.

Stade IV: Le taux de survie à 5 ans est d'environ 15% à 20%. La survie à 10 ans est d'environ 10% à 15%

– Métastases ganglionnaires [183] : Chez les patients atteints d'un mélanome à risque

intermédiaire (1–4 mm d'épaisseur), l'implication des ganglions lymphatiques est l'indicateur pronostique la plus forte dans la classification du mélanome alors que les patients avec atteinte ganglionnaire au moment de leur diagnostic ont diminué de façon significative la survie par rapport aux patients dont le curage ganglionnaire était négatif mais il existe une relation directe entre la profondeur de l'invasion de la lésion primaire et le potentiel d'implication des ganglions lymphatiques. En outre, l'augmentation du nombre de nœuds impliqués est associée à une diminution de la survie dans les deux métastases ganglionnaires régionales microscopiques et macroscopique. Le pire pronostic se produit chez les patients avec de grands ganglions lymphatiques régionaux durs dont le résultat est similaire à celui des patients ayant un mélanome de stade IV et dans la version 2010 du système de stadification il n'y avait aucun changement dans la classification des résultats du curage ganglionnaire et le système de classification actuel ne permet pas d'identifier une charge tumorale ganglionnaire minimale qui serait considérée comme essentiellement négative.

– Les ulcérations [183] : La présence des ulcérations dans un mélanome primaire est l'un des facteurs les plus fortes prédictives négatives pour la survie à long terme, l'ulcération est définie comme l'absence d'une couche complète de l'épiderme recouvrant la lésion mélanocytaire. En outre, un patient atteint d'un mélanome d'épaisseur de 1,1 à 2 mm qui est ulcérée porteront le même pronostic à long terme comme un patient atteint d'un mélanome de 2.1– à 4 mm d'épaisseur qui ne possède pas d'ulcération et la probabilité de trouver une ulcération est directement liée à la profondeur de la tumeur : Les patients atteints de mélanomes minces (≤ 1 mm) ont un taux d'ulcération de 6% tandis que ceux avec mélanome supérieur à 4 mm d'épaisseur ont une incidence de 63% de l'ulcération et avec la profondeur de la tumeur, l'ulcération est partie intégrante de la détermination du pronostic à long terme d'un patient et est un prédicteur indépendant de résultats pour les patients.

– Indice mitotique [183] : La présence de figures de mitose dans la composante dermique d'un mélanome primaire a été démontrée dans plusieurs séries institutionnelles comme un élément de mauvais pronostic et dans le système de stadification 2010, le taux mitotique a été

identifié comme un facteur prédictif indépendant de survie pour mélanome primaire <1 mm d'épaisseur de Breslow et il est défini comme le nombre de cellules en division identifiées dans une mm². En effet, dans plus de 10 000 patients atteints de mélanome débutant, le taux mitotique a été en deuxième après l'épaisseur de Breslow comme un facteur déterminant de la survie.

-Invasion tumorale (indice de Clark) [183] : il s'est avéré beaucoup moins fiable que l'épaisseur de Breslow et en système de stadification de l' American Joint Committee on Cancer 2002 , le niveau de Clark a été utilisé uniquement pour les lésions <1 mm et dans le système de stadification 2010, l'index mitotique a remplacé le niveau de Clark dans les lésions de rassemblement <1 mm et le niveau de Clark est utilisé uniquement lorsque l'index mitotique n'est pas disponible pour les lésions <1 mm comme il n'est pas prédictif de la réponse lorsque les trois fonctions cardinales sont considérés.

- Invasion angio-lymphatique [183] : Définie comme l'invasion des cellules tumorales dans le mur et / ou lumière des vaisseaux lymphatiques ou du derme ou des structures plus profondes et l'invasion angiolymphatique est rare dans le mélanome, Cependant cette constatation est clairement associée à des tumeurs plus agressives et plusieurs grandes études ont montré que la survie à long terme est aggravée par la présence de cette invasion et que l'implication des ganglions lymphatiques est plus fréquente chez les patients atteints de mélanomes angioinvasive en outre , les patients avec envahissement vasculaire dans leur mélanome primaire ont un risque triple de l'implication des ganglions lymphatiques et une réduction de survie à 5 ans de près de 50% par rapport aux patients appariés sans envahissement vasculaire.

- Type histologique [183] : les types histologiques du Mélanome ont été classiquement associé à un pronostic, un résultat progressivement pire étant associé au mélanome du Dubreuil, mélanome type SSM, le mélanome acrolentigineux et le mélanome nodulaire respectivement. Cependant, dans les analyses multivariées le type histologique n'est généralement pas considéré comme une variable indépendante lorsque d'autres facteurs

pronostiques (épaisseur de la tumeur par exemple) sont inclus.

– Lymphocytes infiltrant les tumeurs [183] : Un nombre variable de lymphocytes infiltrant les tumeurs sont observées dans le mélanome et de nombreuses études ont montré que les tumeurs avec un nombre élevé de lymphocytes infiltrant portent une amélioration du pronostic probablement en raison de la réponse de l'hôte actif à la tumeur et l'absence de lymphocytes dans le mélanome primaire a été associée à un risque plus élevé de ganglion sentinelle positif. En outre, comme Azimi et Richard ont rapporté [184], la quantification des lymphocytes dans la tumeur primaire peut prédire la survie chez les patients atteints du mélanome localisé de haut grade.

– la Régression [183] : La constatation de régression représente une réponse immunitaire de l'hôte à un mélanome invasif et les zones où les cellules invasives déjà existé sont remplacés par réaction inflammatoire et de la fibrose, ce qui peut rendre impossible de déterminer la profondeur exacte de la lésion histologiquement, bien qu'il y a un débat qui se poursuit sur l'importance pronostique de la régression mais de nombreux cliniciens estiment que les lésions minces qui montrent des signes de régression devraient être pris en considération pour bénéficier d'un curage ganglionnaire chirurgical compte tenu du fait que la lésion initiale peut avoir été à l'origine plus profondément invasive. Alors que certaines études ont montré que les lésions qu'ont régressé ont une proportion plus élevée pour les métastases ganglionnaires que les tumeurs primaires non régressées de la même épaisseur et cette constatation n'a pas été universellement observé. En effet, une étude récente n'a démontré aucun risque accru de métastases du ganglion sentinelle chez les patients atteints de mélanome régressé.

2-3 Facteur biologiques :

Malgré un grand effort de recherche, le pronostic du mélanome métastasé est encore faible et les meilleurs résultats ont été obtenus dans les cas où la tumeur est encore opérable. Ainsi que la recherche de méthodes fiables pour détecter le début des métastases et d'identifier les patients à haut risque de progression de la maladie qui doivent subir un suivi plus vigoureux

est d'une importance majeure et les marqueurs sérologiques de la progression tumorale combinent plusieurs avantages, tels que la facilité de l'obtention d'échantillons de sérum et de la disponibilité de nombreuses méthodes pour la détection de petites molécules ou protéines qui sont en corrélation avec la charge tumorale.

En conséquence, plusieurs biomarqueurs sérologiques ont été établies et dans un certain nombre des pays européens, l'antigène S100-beta et l'inhibiteur de l'activité du mélanome (MIA) sont couramment utilisés pour la détection précoce de rechute de la tumeur ou de métastases au cours du suivi des patients atteints de mélanome et les études comparant ces deux marqueurs sériques ont démontré que S100-bêta est supérieur à MIA comme un indicateur précoce de la progression de la tumeur (rechute ou la métastase) donc S100-bêta est le plus souvent utilisé dans ce cadre , bien que ces deux marqueurs se sont révélés être utiles comme des marqueurs pronostiques dans les mélanomes avec métastases à distance mais n'ont pas réussi à fournir un signification pronostique dans les premiers stades du mélanome en particulier chez les patients en survie sans rechute après l'excision chirurgicale [185] . En outre, S100-bêta ne parvient pas à identifier les patients avec des micro-métastases des ganglions lymphatiques détectées par biopsie du ganglion sentinelle. Néanmoins, la corrélation entre la concentration sérique S100 avec la charge de la tumeur en fait un marqueur utile pour la surveillance de la réponse thérapeutique chez les patients à un stade avancé du mélanome métastatique [186].

Le plus fort bio-marqueur pronostique dans le mélanome métastatique avancé est le lactate déshydrogénase (LDH) qui est un marqueur non spécifique qui indique la charge tumorale élevée dans différents tumeurs humaines, y compris mélanome et les études comparant LDH, S100 et MIA en utilisant des analyses multivariées des données a montré que la LDH est le plus fort facteur pronostique indépendant du mélanome au stade IV et grâce à sa haute signification pronostique en plus de sa détection facile, LDH sérique est le seul marqueur qui a été incorporé dans la stadification et classification du mélanome d American Joint Committee on Cancer . En fait, il sert en tant que paramètre de classification dans la plupart des

essais cliniques randomisés qui testent les interventions thérapeutiques dans le mélanome avancé et peut également être utilisé pour surveiller la réponse thérapeutique chez ces patients. [96]

D'autres biomarqueurs sériques potentiels ont été rapportés en corrélation avec la charge tumorale et la progression du mélanome et qui sont liées aux différentes caractéristiques du mélanome, telles que la différenciation mélanocytaire (tyrosinase), l'angiogenèse tumorale (par exemple VEGF, bFGF et l'IL-8), l'adhésion cellulaire et la motilité (ICAM-1, MMP), des cytokines et leurs récepteurs (par exemple IL-6, IL-10), présentation de l'antigène (HLA), le métabolisme des cellules tumorales (TuM2-PK), l'apoptose (Fas / CD95) et beaucoup d'autres. Cependant, aucun de ces marqueurs n'a été démontré comme étant supérieure à S100-bêta ou LDH dans le pronostic des patients atteints du mélanome à un stade avancé et ces marqueurs ont également échoué à présenter un intérêt pronostique chez les patients en survie sans rechute à un stade précoce du mélanome. [187]

Une approche innovante pour identifier de nouveaux potentiellement de meilleurs biomarqueurs sérologiques chez des patients atteints du mélanome et qui est basée sur un profilage protéomique du sérum, cette méthode offre la possibilité de filtrer tout le protéome sérique des marqueurs qui sont en corrélation avec différents critères tels que l'importance pronostique et la prédiction de la réponse thérapeutique et grâce à cette technologie, les marqueurs de domaines de thématiques qui sont différentes de celles mentionnées ci-dessus pourraient être trouvés et puis validés pour leur utilité clinique dans ce cadre des études ont montré que les patients du stade I et IV du mélanome peuvent être différenciés par leur profil protéomique de leur sérum et une autre étude récente sur profil protéomique a rapporté l'identification du sérum amyloïde A comme un nouveau bio-marqueur pronostique sérique chez les patients ayant du mélanome. [187]

XI. Prévention

Le mélanome est facile à dépister et à peu de risque de disséminer lorsqu'il est diagnostiqué précocement ainsi que ses facteurs inducteurs (exposition solaire) sont maîtrisables et il est donc une tumeur idéale pour organiser la prévention.

Dans notre série, les malades viennent à un stade tardif (39% en stade III et IV) avec un indice de Breslow et un niveau de Clark élevés et des métastases ganglionnaires ou viscérales ce qui reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation et qui peut être expliqué par le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population d'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

1. La prévention primaire

La prévention primaire a pour but de faire diminuer l'incidence de l'affection en agissant sur un facteur de risque identifié, elle se concentre sur la réduction et la limitation de l'exposition au rayonnement UV et cela inclut UV provenant du soleil et les sources artificielles.

Des campagnes d'éducation du public sont des outils majeurs dans la réalisation de la prévention primaire du mélanome et l'éducation publique doit en particulier cibler les personnes à risque accru (phototype clair, âge avancé, présence des lésions précancéreuses), bien que ces personnes à risque élevé devraient être fortement encouragées à réduire leur exposition intermittente au rayonnement ultraviolet, y compris l'exposition aux ultraviolets artificiels (lits de bronzage) mais il est important de noter que la réduction de la mesure l'exposition au soleil n'a pas conduit à une réduction significative de l'incidence du mélanome et que toutes les modifications peuvent prendre plusieurs années pour se manifester et donner des résultats, il y a également eu quelques inquiétudes récemment sur le danger de recommander l'évitement du soleil car cela pourrait avoir un impact significatif sur le métabolisme de la vitamine D avec une

forte prévalence de carence en vitamine D dans de nombreuses populations caucasiennes.[188]

Donc cette prévention du rayonnement ultraviolet est basée sur :

➤ L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra violets A et B avec un indice de protection élevé (FPS 30 au minimum) en quantité suffisante avec renouvellement toutes les 2 heures, cependant, le rôle de ces produits dans cette protection est encore discuté et des études récentes suggèrent qu'ils ont un rôle dans la diminution d'apparition des naevi mais leur action préventive vis-à-vis du mélanome n'est pas prouvée , En plus, leur action protectrice contre les coups de soleil et retardatrice de l'erythème solaire peut encourager à des expositions plus prolongées avec augmentation des risques de mélano-carcinogénèse et ils doivent donc être utilisés uniquement comme un moyen complémentaire à la protection vestimentaire.

- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil, bien que la fiabilité de cette protection dépende du tissu (la texture et l'épaisseur)
- Eviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement (10-16h) et préférer les zones ombragées.

Bien que les données ne soient pas uniformément favorables, un autre message éducatif important est que les patients doivent rapidement consulter un médecin quand ils remarquent un nævus suspect ou changeant et plusieurs études ont documenté les retards moyens des patients de 8 à 12 mois après la première remarque d'une évolution du naevus et dans une étude, 46 % des patients atteints de mélanome n'a pas consulté que jusqu'à ce qu'ils trouvent une ulcération, saignement ou une boule dans la lésion pigmentée et qui sont tous les signes tardifs du mélanome dans ce cadre , une campagne en Ecosse pour éduquer la population sur l'importance de naevus suspects et l'évolution a abouti à une réduction globale de l'épaisseur de mélanome ainsi que d'une tendance à la diminution de la mortalité chez les femmes.[188]

2. La prévention secondaire [189]

La prévention secondaire a pour but de diminuer la mortalité liée à cette tumeur et elle consiste à effectuer régulièrement un examen de la peau totale pour une population spécifique (La présence de nævus atypiques, Les antécédents personnels de mélanome, phototype clair, Les antécédents familiaux de mélanome). En théorie, le dépistage de routine pour le mélanome pourrait sauver des vies parce que la détection précoce des tumeurs plus minces est associée à de meilleurs taux de survie, Bien que le dépistage de masse soit une forme attrayante de la prévention secondaire , dans ce cadre une étude cas-témoins basée sur la population a montré que l'auto-examen de la peau a été associé à une incidence réduite de mélanome et les rapports de dépistage de masse de la population générale ont démontré que la plupart des mélanomes détectés étaient minces (<1 mm). En conséquence, certaines des campagnes d'éducation visent à l'enseignement de la population en général pour effectuer l'auto-examen afin de reconnaître les signes avant-coureurs de mélanome généralement en fonction de la règle ABCDE de base, Ceci dit, l'auto-examen est associé à plusieurs difficultés notamment la mémoire visuelle des lésions entre deux examens de la peau alors Grob [91] suggère de faciliter l'auto-surveillance par un support iconographique mais cette méthode n'a malheureusement pas été évaluée , ainsi que l'efficacité de cet examen sera dépendante du degré de motivation des patients et limitée par la difficulté d'examiner certaines régions de ses propres téguments comme les fesses, le cuir chevelu et les régions rétro-auriculaires.

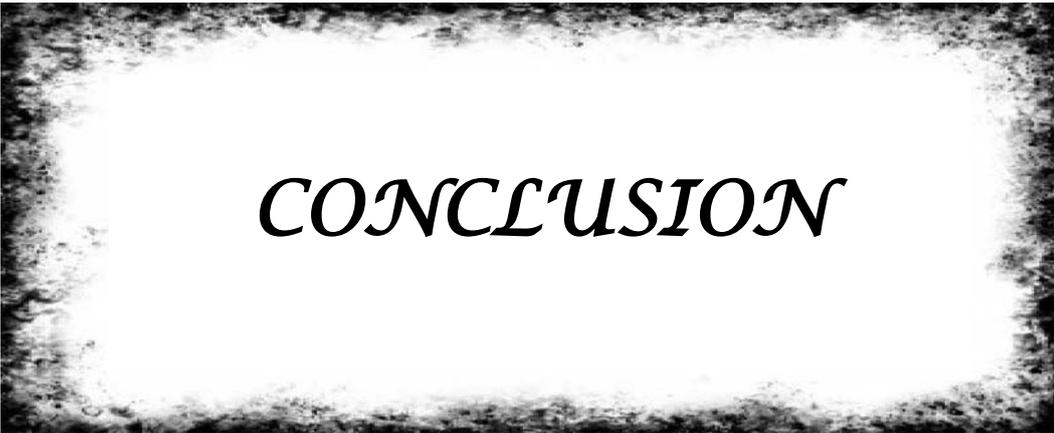
Le Dépistage des patients à haut risque par les dermatologues a donné des résultats bénéfiques et dans un programme de surveillance, l'épaisseur moyenne des lésions de l'indice d'abord détectés était de 1,44 mm contre 0,52 mm pour les mélanomes de surveillance et d'autres études montrent que les mélanomes primaires étaient plus susceptibles d'être plus petit et plus mince au moment du diagnostic lors de la surveillance de routine de patients à haut risque , donc il est prévu que la prévention secondaire est beaucoup plus susceptibles de sauver des vies par rapport à la prévention primaire qui, jusqu'à maintenant , n'a pas prouvé être très efficace.

3. Chimio-prévention [190]

La chimio-prévention, dans lequel un médicament est administré de façon chronique dans le but de réduire le risque du mélanome serait hautement souhaitable si une approche sûre et efficace pourrait être développée, bien que le crème solaire peut représenter un agent chimio-préventif viable pour le mélanome et dans ce cadre Green et al a démontré que le développement du mélanome a été réduit de moitié chez les utilisateurs de crème solaire dans une étude prospective randomisée mais en s'appuyant sur un écran solaire seul peut être insuffisant car il n'est pas souvent appliquée comme recommandé et des produits conçus pour éviter les coups de soleil ne peut pas bloquer tous les longueurs d'onde ultraviolettes potentiellement cancérogènes ou de protéger contre d'autres effets délétères de l'exposition au soleil.

Donc plusieurs agents oraux ont été envisagés pour la chimio-prévention du mélanome et il s'agit notamment des antioxydants tels que l'épigallocatechine-3-gallate qui est présent dans le thé vert et qui inhibe la métastase du mélanome B16 chez des souris syngéniques , le N-acétylcystéine approuvé pour les patients atteints de lésions oxydatives du foie induite par l'acétaminophène et qui permet de retardé l'apparition du mélanome induit par les ultraviolets chez la souris et le sélénium qui est un antioxydant contenant requise pour sélénoprotéines qui ont des effets contre les mélanome induits par ultraviolets chez la souris .

D'autres agents proposés pour le chimio-prévention du mélanome inclure des suppléments alimentaires tels que les β -carotène, la vitamine E, le resvératrol, le lycopène, flavonoïdes et l'extrait de pépins de raisin et divers médicaments hypolipémiants mais aucun de ces agents n'ont toujours démontré des effets positifs dans les essais humains.



CONCLUSION

L'incidence du mélanome est en hausse dans le monde entier .Au Maroc le mélanome occupe le troisième rang, après les carcinomes primitifs et les sarcomes et touche les personnes âgées avec une moyenne d'âge de 60 ans et une prédominance féminine, et la localisation du pied est la plus fréquente estimée à 70 % selon notre étude.

L'exposition aux ultraviolets reste le facteur le plus incriminé dans le développement des mélanomes ainsi que d'autres facteurs dont le plus important : le phototype clair et les antécédents personnels et familiaux du mélanome ou des autres tumeurs cutanées malignes.

L'exérèse chirurgicale des lésions au stade locorégional, est le traitement optimal dans 80% des cas qui permet de confirmer le diagnostic de mélanome et de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser les autres facteurs histo-pronostiques.

L'intérêt de la biopsie du ganglion sentinelle est très évolué dans le diagnostic des métastases ganglionnaires occultes.

Pour le mélanome métastatique, De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients de ce stade , l'ipilimumab et les inhibiteurs de B-raf (Vémurafenib et Dabrafenib) et les inhibiteurs de MEK (Trametinib) sont donc les principales options à considérer pour la maladie métastatique puisqu'ils sont les seuls à avoir démontré des gains de survie et le choix de la thérapie doit être individualisé de manière à tenir compte de différents facteurs tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, l'état général du patient et l'étendue de la maladie.

Actuellement, les marqueurs plasmatiques étudiés tels que les antigènes associés au mélanome (S100B et MIA) et LDH qui est le seul marqueur à avoir été inclus dans la classification actuelle du mélanome de l'AJCC pour les stades IV de mélanome , ont un intérêt clinique limité en raison de leur sensibilité et Spécificité limitée et devant ce constat, Une approche innovante pour identifier de nouveaux potentiellement de meilleurs bio-marqueurs sérologiques chez des patients est basée sur un profilage *protéomique du sérum*.

La prévention du mélanome est basé surtout sur une réduction du l'exposition aux rayonnements ultraviolets avec une auto-éducation des patients a risque sur l'importance d'un auto-examen cutané a la recherche des lésions suspect selon la règle ABCDE.



ANNEXES

- Ulcération :
- Saignement :
- ✓ Primaire récidivante
- **Examen clinique régional :**
 - ✓ Métastases : cutanées
 - ✓ Viscérales
 - ✓ Ganglionnaires
 - Siège: - Forme :
 - Nombre : - Consistance :
 - Taille : - Sensibilité :
 - Contours : - Mobilité :
- **Examen clinique général :**

DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

Date : .. / .. / ..

- Sur biopsie simple sur biopsie exérèse
- Histologie :
 - Composante latérale
 - Composante verticale
 - Nombre mitoses :
 - Nécrose
 - Ulcération
 - Pigmentation
 - Engainement péri nerveux
 - Extension vers vaisseaux
 - Type histologique :
 - Niveau d'invasion :
 - Indice de Breslow :
 - Niveau de Clark :
 - Limites d'exérèses :
 - ✓ Latérales : tumorales saines
 - ✓ Profondes : tumorales saines
 - Immunomarquage :
 - ✓ PS100 CKIT
 - Biologie moléculaire :
 - ✓ Mutation BRAF : oui non
 - Conclusion :
 -

BILAN D'EXTENSION :

- Bilan d'extension local :

Radiographie locale : Faite Non faite Résultat:.....

Echographie des aires ganglionnaires : Faite Non faite

Résultat :.....

- Bilan d'extension général :

Radiographie thoracique : Faite Non faite Résultat :.....

Echographie abdominale : Faite Non faite Résultat :.....

TDM Abdomino-pelviennne : Faite Non faite Résultat :.....

TDM Thoracique : Faite Non faite Résultat :.....

Scintigraphie osseuse : Faite Non faite Résultat :.....

Autres :

- Stade :

TRAITEMENT :

Chirurgie : marges d'exéréses : -périphérique (mm) :.....
- Profonde (mm) :

Curage ganglionnaire :

◆ Siège :

◆ Unilatéral Bilatéral

◆ De nécessité De principe

Chimiothérapie : Radiothérapie

- Interféron

-Déticene

Immunothérapie

MODE DE REPARATION DE LA PERTE DE SUBSTANCE :

◆ Immédiate ◆ Différée Date :.. / .. / .. Pourquoi :

1. Suture directe

2. Cicatrisation dirigée : En vue d'une greffe En vue d'une réépithélisation

3. Greffe cutanée :

4. Lambeau :

EVOLUTION :

-Sur plan Carcinologique : récidence Métastase

-Sur plan plastique : - si greffe cutanée : bonne évolution : Lyse :

- si couverture par lambeau : souffrance partielle

Souffrance totale

Nécrose partielle

Nécrose totale

Bonne évolution --- -Décès : oui non

Annexe 2:

L'échelle de Fitzpatrick



- **Phototype I** : réaction au soleil : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil. Type : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux.



- **Phototype II** : réaction au soleil : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil. Type : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs.



- **Phototype III** : réaction au soleil : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement. Type : peau claire, cheveux blonds ou châtain.



- **Phototype IV** : réaction au soleil : attrape peu de coups de soleil, bronze bien. Type : peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés.



- **Phototype V** : réaction au soleil : a rarement des coups de soleil, bronze facilement. Type : peau foncée, yeux foncés.



- **Phototype VI** : réaction au soleil : peau foncée, n'a jamais de coups de soleil. Type : peau noire.



Résumé

Le mélanome est une prolifération tumorale développée aux dépens des mélanocytes, l'incidence du mélanome est en augmentation constante dans le monde fait de celui-ci une vraie préoccupation de santé publique, La gravité de cette tumeur maligne est liée à sa forte capacité à métastaser mettant en jeu le pronostic vital du patient si la lésion n'est pas détectée précocement d'où l'amélioration du diagnostic précoce reste un enjeu majeur.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques, pronostiques et préventifs des mélanomes à travers une étude rétrospective portant sur 33 patients colligés du juin 2006 au janvier 2014 au service de chirurgie plastique et de brûlures du *CHU Mohammed VI de Marrakech*.

L'âge moyen de nos patients est de 61 ans avec une prédominance féminine. L'exposition solaire a été retrouvée chez 91 % de nos patients ce qui appuie le rôle important et incriminé de l'exposition solaire dans la survenue du mélanome.

La localisation de la plante du pied est de loin la plus fréquente (73% de nos patients).

Sur le plan anatomo-pathologique, les types Acrolentigineux (61%) et nodulaire (24%) sont les plus fréquents avec un indice de Breslow qui varie entre 2mm et 12 mm et un niveau de Clark varie entre IV et V chez 75% de nos patients traduisant le délai important entre le début de la lésion et la consultation qui est estimé à 2 ans et par conséquent le manque des moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population.

Sur le plan thérapeutique, Au stade initial, seule l'exérèse chirurgicale constitue le geste qui permet à la fois le diagnostic et le traitement de la lésion et qui doit être réalisée le plus tôt possible pour garantir une survie prolongée.

Au stade locorégional, l'exérèse chirurgicale avec curage ganglionnaire régional constitue la norme de soins. La biopsie du ganglion sentinelle fournit une classification très précise des mélanomes cutanés, mais n'a pas été signalée d'avoir un impact important sur la survie. L'effet de curage ganglionnaire sur la survie est un sujet d'enquête.

Deux approches distinctes ont vu le jour pour essayer de prolonger la survie des patients atteints de mélanome métastatique: Immunomodulation avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA4, et la thérapie ciblée avec des inhibiteurs de BRAF ou inhibiteurs de MEK pour le mélanome avec un gène BRAF muté , les dernières études ont montré que La combinaison des inhibiteurs de BRAF et les inhibiteurs de MEK pourrait améliorer la survie sans progression et éventuellement augmenter la survie globale , le choix de la thérapie doit être individualisé cas par cas en fonction de différents facteurs, tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, les co-morbidités et topographie des métastases alors que la chimiothérapie et la radiothérapie peut être utilisé pour soulager les symptômes sans impact significatif sur la survie des patients .

La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite une éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire et la sensibilisation au mélanome et l'incitation au diagnostic précoce avec la formation des professionnels de santé.

ABSTRACT

Melanoma is a tumor proliferation developed at the expense of melanocytes, the incidence of melanoma is increasing worldwide makes it a real public health concern, the severity of this malignancy tumor is associated with a strong ability to metastasize, involving the prognosis of the patient if the lesion is not detected early hence improving early diagnosis remains a major challenge.

The objective of our work is to study the epidemiological , pathological,, therapeutic, prognostic and preventive aspects of melanoma through a retrospective study of 33 patients collected from June 2006 to January 2014 in in plastic surgery and burns of the CHU Mohammed VI Marrakech .

The average age of our patients was 61 years with a female predominance. Sun exposure was found in 91 % of our patients which supports the important role complained of sun exposure in the development of melanoma.

The location the sole of the foot is by far the most frequent (73% of our patients).

On histological level, Acrolentigineux (61%) and nodule (24%) types are the most common, with a Breslow thickness varies between 2 mm and 12 mm and Clark level varies between IV and V in 75% of our patients, reflecting the significant delay between the start of the lesion and the consultation which is estimated at 2 years and consequently the lack of effective means of screening for patients at risk in our population.

On therapeutically level, at the initial stage, only surgical excision, constituting the gesture that allows both diagnosis and treatment of the lesion which must be done as soon as possible to ensure prolonged survival.

At the loco-regional stage, surgical resection with regional lymph node dissection is the standard of care. The sentinel node biopsy provides very precise classification of cutaneous melanoma, but has not been reported to have a significant impact on survival. The dissection effect on survival is a subject of inquiry.

Two distinct approaches have emerged to try to prolong the survival of patients with metastatic melanoma: Immunomodulation with anti-CTLA4 monoclonal antibodies and targeted therapy with inhibitors of BRAF or MEK for melanoma with BRAF mutated, recent studies have shown that the combination of inhibitors of BRAF and inhibitors of MEK may improve the progression-free survival and eventually increase overall survival, the choice of therapy should be individualized in each case depending on various factors such as BRAF mutation status, age, co-morbidities and topography of metastases ,while chemotherapy and radiation therapy can be used to relieve the symptoms without significant impact on patient survival.

Preventing melanoma is a real public health problem requires education of the general population on the need for sunscreen and awareness of melanoma and encouraging early diagnosis with the training of health professionals.

ملخص

الورم الميلاني هو نمو ورم على حساب الخلايا الصبغية، و تردده آخذ في الازدياد في جميع أنحاء العالم مما يجعل منه قلقا حقيقيا على مستوى الصحة العمومية . و يرتبط شدة هذا الورم الخبيث مع قدرته القوية على الانتشار و الذي يشكل إنذارا على صحة المريض إذا لم يتم الكشف عن الآفة في وقت مبكر وبالتالي تحسين التشخيص المبكر لا يزال يشكل تحديا كبيرا.

الهدف من عملنا هو دراسة الجوانب الوبائية، المرضية، العلاجية و الوقائية للأورام الميلانية من خلال دراسة إستيعادية من 33 مريضا تم جمعها من يونيو 2006 إلى يناير 2014 في قسم جراحة التجميل والحروق متوسط عمر المرضى لدينا 61 عام مع غلبة للإناث. نسبة التعرض للشمس تم العثور عليها لدى 91 ٪ من مرضانا والتي تدعم الدور الهام و المآثر الذي يلعبه التعرض لأشعة الشمس في حدوث سرطان الجلد.

موقع نعل القدم هو إلى حد بعيد الأكثر شيوعا (73 ٪ من مرضانا).

على مستوى المرضى، النوعان النمطيُّ بالنهايات (61%) و العقدي (24%) هما الأكثر شيوعا، مع سمك بريسلو الذي يتراوح ما بين 2 ملم و 12 ملم ومستوى كلارك يتراوح ما بين IV و V لدى 75 ٪ من المرضى لدينا، مما يعكس التأخير الكبير بين بداية الآفة والمشاورة التي تقدر ب 2 سنوات وبالتالي عدم وجود وسائل فعالة للفحص للمرضى المعرضين للخطر.

على المستوى العلاجي، في المرحلة الأولى، الاستئصال الجراحي، هو الإجراء الذي يمكن من تشخيص وعلاج الآفة والذي يجب أن القيام به في أقرب وقت ممكن لضمان البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة.

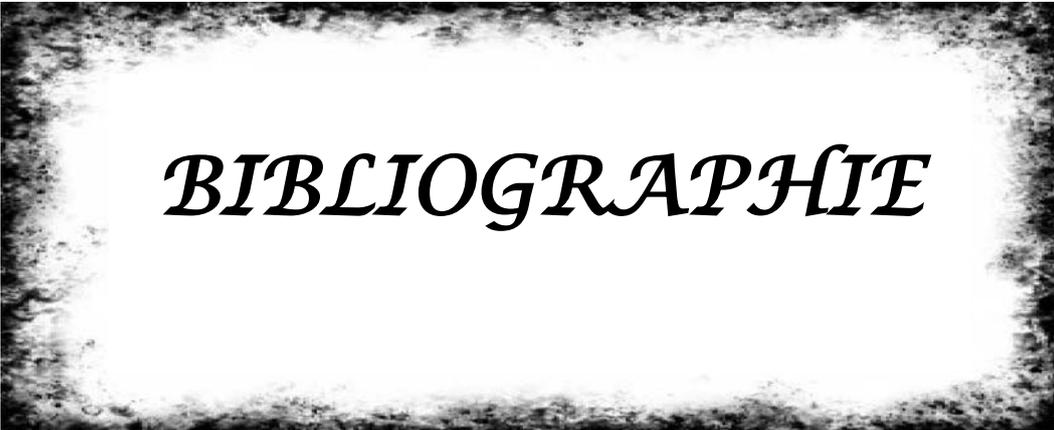
في مرحلة الورم الموضعي، الاستئصال الجراحي مع التشريح الإقليمي للعقد الليمفاوية هو معيار الرعاية. يوفر خزعة العقدة الليمفاوية تصنيف دقيق جدا لسرطان الجلد، ولكن لم يتم الإبلاغ عن تأثير كبير لها على البقاء على قيد الحياة. تأثير تشريح الإقليمي للعقد الليمفاوية على البقاء على قيد الحياة هو موضوع الدراسات في الوقت الحالي.

ظهر نهجين متميزين في محاولة لإطالة بقاء المرضى الذين يعانون من سرطان الجلد المنتشر: العلاج

المناعي بواسطة الأجسام وحيدة النسيلة المضادة لل CTLA 4، و مضادات BRAF و مضادات MEK
لسرطان الجلد مع طفرة جينة BRAF، وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الجمع بين مضادات BRAF و مضادات
MEK يمكن أن يحسن البقاء على قيد الحياة بدون انتشار ورمي وربما زيادة البقاء على قيد الحياة بشكل
عام، اختيار العلاج يجب أن يكون فردي كل حالة على حدة اعتمادا على عدة عوامل مثل وضعية الطفرة BRAF ،
والعمر، التواكب المرضي و مواقع انتشار الورم بينما العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي يمكن أن تستخدم لتخفيف
الأعراض دون تأثير كبير على بقاء المريض.

الحماية من الورم الميلاني هي مشكلة صحية حقيقية يتطلب تعليمًا لسكان على الحاجة إلى الواقية من

أشعة الشمس والتوعية حول سرطان الجلد وتشجيع التشخيص المبكر مع تدريب العاملين في مجال الصحة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Registre de cancer de CHU de Fès.**
2. **Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al.:**
High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma (facts): first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 18 (12): 2444-58, 2000
3. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2015 Disponible sur (<http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-key-statistics>)
4. **Lipsker D, Cribier B.**
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.
Ann Dermatol Venerol 2003;1 30: 140-145
5. **CHRANG-SHI LIN, WEN-JEN WANG, CHU-KWAN WONG.** Acral Melanoma.
International Journal of dermatology. 1990, 29: 107-12.
6. **Structure de la peau.**
Ann Dermatol Venerol 2005; 1 32:855-48
7. **la peau et les phanères,**
Faculté de médecine pierre et marie curie disponible sur :
(www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG59)
8. **[http:// belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg](http://belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg)**
9. **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology disponible**
sur :(<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/BRAFID828.html>) 2004;8(4):294-298.
10. **Melissa Ann Wilson., and Katherine., L. Nathanson.**
Molecular Testing in Melanoma, The Cancer Journal, 2012, 1 8, 2.
11. **Anton Platz Suzanne Egyhazi Ulrik Ringborg Johan Hansson,**
Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site ,Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute, Cancer Centre Karolinska, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm S-17176, Sweden , april 2008
12. **Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, et al.**
Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. EMBO J. 1987;6:3341Y3351.

13. **Woodman SE, Davies MA.**
Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:568Y574.
14. **Ronnstrand L.**
Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2535Y2548.
15. **Nischikawa S., Kusakabe M. , Yoshinaga K. , Ogawa M. , Hayashi S., KunisadaT., EraT.**
(1991): Two distinct waves of C-Kit dependency during melanocyte development. *EMBOJ.*10, 2111–2118
16. **Scott G. Ewing., Ryan D., And Abboud. C. (1994).**
Stem Cell factor regulates.
Human melanocytes– matrix interaction. *Pigment cell Res.* 7, 44–51
17. **chabot B.,Stephenson D.A,chapmanVM.,BesmerP.andBernsteinA(1988).**
The proto-oncogene kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse Wlocus. *Nature* 335, 88–89
18. **WitteO.N(1990).Steel locus definesnew multipotent growth factor.**
*Cell.*63,5–6.Spritz R.A.,Giebell.B. and Holmes S. A. (1992). Dominant negative and loss of function mutations of the c-kit (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *Am. J . Hum. Genet.* 50, 261 –269 .
19. **Mamot C, Rochlitz C.**
Targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)–a new therapeutic option in oncology ? *swiss Med Wkly* 2006 ;136:4–1 2.
20. **Lassam N . and Bickford S. (1992).**
Loss of c-kit expression in culturedmelanoma cells. *Oncogene* 7,51 –56.
21. **Davies H., Bignell G.R. Cox C. ,Stephens P., Edkins S., Clegg S. (2002).**
Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417,949–954.
22. **Keiran S. M. Smalley, Vernon K. Sondak and Jeffrey S. Weber.**
C-KIT signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas; *Histol Histopathol* (2009) 24:643–650

23. **Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al.**
Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. *J Cutan Pathol.* 2003; 30:539Y547.
24. **Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al.**
Somatic activation of KIT indistinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340Y4346.
25. **Routier E., Benard J., Lacroix L., Tomasic G., Mateus C., Robert C.**
Mutations de KIT et de PDGFR dans les mélanomes acrolentigineux, muqueux, Dubreuilh et sans primitif retrouvé : série de 100 patients *Ann Dermatol Venereol* 2010 ; 137 : A70–A71
26. **Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al.:**
High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*2006, 66 (20): 9818–28.
27. **Bishop JN, Harland M, Bishop DT:**
The genetics of melanoma. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006, 67 (6): 299–304,
28. **Nikolaou V, Kang X, Stratigos A, et al.:**
Comprehensive mutational analysis of CDKN2A and CDK4 in Greek patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2011 ; 165 (6): 1219–22,
29. **Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, et al.:**
Familial melanoma: clinical factors associated with germline CDKN2A mutations according to the number of patients affected by melanoma in a family. *J Am Acad Dermatol* 67 (6): 1257–64, 2012
30. **Borg A, Johannsson U, Johannsson O, et al.:**
Novel germline p16 mutation in familial malignant melanoma in southern Sweden. *Cancer Res* 56 (11): 2497–500, 1996
31. **Larre Borges A, Borges AL, Cuéllar F, et al.:**
CDKN2A mutations in melanoma families from Uruguay. *Br J Dermatol* 161 (3): 536–41, 2009.
32. **Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, et al.**
Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol* 1996; 149:883–93

33. **Kuan CT, Wikstrand CJ.**
Bigner DD. EGF mutant receptor VIII as a molecular target in cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:83–96.
34. **Z.Rakosy, L.Vizkeleti, S.Ecsedi, Z.Voko et al.**
EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. *Int. J. Cancer* : 121,1 729–1 737(2007)
35. **Box NF, Duffy DL, Chen W, et al.:**
MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet* 69 (4): 765–73, 2001
36. **Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, et al.:**
Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? *Cancer* 116 (10): 2416–28, 2010
37. **Veinalde R, Ozola A, Azarjana K, et al.:**
Analysis of Latvian familial melanoma patients shows novel variants in the noncoding regions of CDKN2A and that the CDK4 mutation R24H is a founder mutation. *Melanoma Res* 23 (3): 221–6, 2013.
38. **Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, et al.:**
Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet* 50 (4): 264–70, 2013.
39. **Shennan MG, Badin AC, Walsh S, et al.:**
Lack of germline CDK6 mutations in familial melanoma. *Oncogene* 19 (14): 1849–52, 2000
40. **Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, et al.:**
A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 480 (7375): 99–103, 2011.
41. **Gromowski T, Masojć B, Scott RJ, et al.:**
Prevalence of the E318K and V320I MITF germline mutations in Polish cancer patients and multiorgan cancer risk—a population-based study. *Cancer Genet* 207 (4): 128–32, 2014
42. **Shi J, Yang XR, Ballew B, et al.:**
Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 46 (5): 482–6, 2014.

43. **Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al.:**
POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet* 46 (5): 478–81, 2014
44. **Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al.:**
TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 339 (6122): 959–61, 2013.
45. **Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al.:**
Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 339 (6122): 957–9, 2013
46. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
47. **The Office for National Statistics on request UK,**
July 2013, disponible
sur :(<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=cancer+registrations>)
48. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.**
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
49. **Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374–1403.
50. **Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al.**
An evidence based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:131–149.
51. **Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine, Lakhdar H, El Guedari B, Souadka A et al.**
Le mélanome au Maroc. *Nouv Dermatol* 1998; 1 7:56–59
52. **A. Romli.**
Le mélanome: etude à propos de dix cas et revue de la littérature[Thèse]. Rabat : Université Mohammed V, 2005 A Case Series and Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2007;33:1–10

53. **C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome.**
Encyclopédie Médicochirurgicale 2007. 98-595-A-10

54. **Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd.**
Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2001, 105: 1774-1799.

55. **Kabigting, Filamer D; Nelson, Fern P; Kauffman, C Lisa; Popoveniuc, Geanina; Dasanu, Constantin A; Alexandrescu, Doru T** Malignant melanoma in African-Americans
university of california 2009

56. **Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al.:**
Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 94 (5): 743-51, 2006.

57. **Neale RE, Forman D, Murphy MF, et al.:**
Site-specific occurrence of nonmelanoma skin cancers in patients with cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 93 (5): 597-601, 2005

58. **Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiter DJ, et al.:**
An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol* 48 (11): 1331-42, 1995.

59. **Elwood JM, Jopson J:**
Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73 (2): 198-203, 1997. [PUBMED Abstract]

60. **Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al.:**
Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41 (14): 2040-59, 2005.

61. International Agency for Research on Cancer. Solar and ultraviolet radiation (Vol 55).
Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC Press; 1992.

62. **Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al.**
Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827-39.

63. **Boniol M, Autier P, Boyle P, et al.**
Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757 doi: 10.1136/bmj.e4757.

64. **Diffey BL.**
A quantitative estimate of melanoma mortality from ultraviolet A sunbed use in the U.K. *Br J Dermatol* 2003;149:578–81.
65. **Colantonio S, Bracken MB, Beecker J.**
The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5):847–857.
66. **Scherer D, Kumar R:**
Genetics of pigmentation in skin cancer, a review. *Mutat Res* 705 (2): 141–53, 2010
67. **Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC.**
Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigimentary characteristics and freckling. *Int J Cancer* 2010;127:2430–45
68. **Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al.:**
Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 277 (18): 1439–44, 1997
69. **Roush GC, Nordlund JJ, Forget B, et al.:**
Independence of dysplastic nevi from total nevi in determining risk for nonfamilial melanoma. *Prev Med* 17 (3): 273–9, 1988
70. **Goggins WB, Tsao H:**
A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 97 (3): 639–43, 2003.
71. **Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, et al.:**
Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst* 97 (20): 1507–15, 2005
72. **van der Leest RJ, Liu L, Coebergh JW, et al.**
Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989–2008. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1321–30.
73. **Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, et al.:**
Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 75 (2 Suppl): 707–14, 1995.

74. **Rosenberg CA, Khandekar J, Greenland P, et al.:**
Cutaneous melanoma in postmenopausal women after nonmelanoma skin carcinoma: the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer* 106 (3): 654–63, 2006
75. **Brandt A, Sundquist J, Hemminki K:**
Risk of incident and fatal melanoma in individuals with a family history of incident or fatal melanoma or any cancer. *Br J Dermatol* 165 (2): 342–8, 2011.
76. **Fallah M, Pukkala E, Sundquist K, et al.:**
Familial melanoma by histology and age: joint data from five Nordic countries. *Eur J Cancer* 50 (6): 1176–83, 2014
77. **Hemminki K, Zhang H, Czene K:**
Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer* 104 (6): 764–71, 2003.
78. **Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al.**
Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827–39.
79. **Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al.**
Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033
80. **Dinh QQ, Chong AH:**
Melanoma in organ transplant recipients: the old enemy finds a new battleground. *Australas J Dermatol* 48 (4): 199–207, 2009
81. **Olsen CM, Knight LL, Green AC.**
Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014;9(4):e95096.
82. **A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savle', B. Balme and L. Thomas.**
Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp311–318
83. **Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU,**
Krahn G (2000) Trauma and melanoma formation: a true association. *Br J Dermatol*; 143:749–53.

84. **Hadj I, Meziane M, Gallouj S, Mernissi FZ** Dermatology department, Acral Melanoma Hassan II Univerity Hospital, Fez, Morocco. July 09, 2014

85. **Sanlorenzo M, Wehner MR, Linos E, et al.**
The Risk of Melanoma in Airline Pilots and Cabin Crew: A Meta-analysis.. *JAMA Dermatol* 2015;151(1):51-8.

86. **Dos Santos Silva I, De Stavola B, Pizzi C, et al.**
Cancer incidence in professional flight crew and air traffic control officers: Disentangling the effect of occupational versus lifestyle exposures. *Int J Cancer* 2012.

87. **Gun RT, Pratt N, Ryan P, et al.:**
Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. *Occup Environ Med* 63 (7): 476-81, 2006.

88. **Zhang YP, Chu RX, Liu H.**
Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis.. *PLoS One* 2014 Jul;9(7):e102527.

89. **Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW.**
Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35:130-151.

90. **Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al.**
Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004;292:2771-2776.

91. **Grob JJ, Bonerandi JJ.**
The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103-104.

92. **Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW.**
Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* Sep 2008;159(3):669-7

93. **The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs** Darrell S. Rigel MD Clinical Professor of Dermatology¹, Julie Russak MD Clinical Instructor² and Robert Friedman MD Clinical Associate Professor³. New York University Medical 29 JUL 2010

94. **Lipsker D, Cribier B.**
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130: 140–145
95. **Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma American association for cancer research AACR**
Clin Cancer Res February 1, 2006 vol. 12 no. 3 673–678
96. **Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al.**
Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–6206.
97. **Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ.**
Biopsy of the pigmented lesion—when and how. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5):852–871.
98. **A. Lavie, C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.-J. Grob, R. Legré, G. Magalon.**
Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome
99. **Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Piérard G, Ruiter D, et al.**
Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002;196(4):459–66.
100. **DONALD W. SHENENBERGER, CDR, MC, USN,**
Cutaneous Malignant Melanoma: A Primary Care Perspective Naval Medical Center Portsmouth, Portsmouth, Virginia *Am Fam Physician.* 2012 Jan 15;85(2):161–168
101. **Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC.**
Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol.* Jun 2005;141(6):745–50.
102. **Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD.**
Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990–2000. *J Invest Dermatol.* Oct 2005;125(4):685–91.
103. **Byrd KM, Wilson DC, Hoyler SS, Peck GL.**
Advanced presentation of melanoma in African Americans. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2004;50(1):21–4; discussion 142–3
104. **Susan M Swetter, MD Director, Cutaneous Melanoma Clinical**
Pigmented Lesion and Melanoma Program, Professor, Department of Dermatology, Stanford University Medical Center and Cancer Institute, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System American Academy of Dermatology, Oct 14, 2014

105. **Documents de pathologie humaine du service d'anatomie pathologique du CFB de Caen.**
Performed by Arnaud Legrand 2009.
106. **Jain S, Allen PW.**
Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.*
May 1989;13(5):358-73
107. **McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW.**
Incidence of noncutaneous melanomas in the U. S. *Cancer.* 2005;103:1000-7.
108. **Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A.**
Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan 4; doi: 10.3322/caac.20141.
109. **Hicks MJ, Flaitz CM.**
Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* 2000;36:152-69
110. **Cheung MC, Perez EA, Molina MA, Jin X, Gutierrez JC, Franceschi D, Livingstone AS, Koniaris LG.**
Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:731-8
111. **Boddie AW Jr, Smith JL Jr, McBride CM.**
Malignant melanoma in children and young adults: effect of diagnostic criteria on staging and end results. *South Med J* 1978;71:1074-1078
112. **Mehregan AH, Mehregan DA.**
Malignant melanoma in childhood. *Cancer* 1993;71:4096-4103
113. **Mélanome cutané – Institut National Du Cancer , haute autorité de santé ,**
janvier 2012
114. **Update and Review on the Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma ISSN 2227-9032 .**
www.mdpi.com/journal/healthcare *Healthcare* 2014, 2, 234-249;
doi:10.3390/healthcare2020234
115. **D. E. Elder, "Thin melanoma," Archives of Pathology & Laboratory Medicine,**
vol. 135, no. 3, pp. 342-346, 2011

116. **J. R. Marsden, J. A. Newton-Bishop, L. Burrows et al.,**
“Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010,” *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, vol. 63, no. 9, pp. 1401–1419, 2010.
117. **Di-cesare MP, Anlunes A, Truchetet F.**
Mélanome *Encycl Med chir. Dermatologie*. 98-595-A-10. 200 :15p
118. **Margaret H. Terhune, MD; Neil Swanson, MD; Timothy M. Johnson,**
MDArch *Dermatol* ,Use of Chest Radiography in the Initial Evaluation of Patients With Localized Melanoma . 1998;134(5):569–572. doi:10.1001/archderm.134.5.569
119. **Mathilde T. W. Breitenbauch, Jens Holm, Jes C. Rødgaard, Lars B. Stolle,**
Utility of chest X-ray and abdominal ultrasound for stage III cutaneous malignant melanoma 18 Jan 2015
120. **Staging of cutaneous melanoma P. Mohr1,* , A. M. M. Eggermont2, A. Hauschild3 and A. Buzaid4**
Ann Oncol (2009) 20 (suppl 6): vi14–vi21.
121. **I,Whitley NO, Aisner J, et al JAMA**
The use of computed body tomography in malignant melanoma. *Kostrubiak* 1988;259:2896–289
122. **Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al**
Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:229–236.
123. **Kaufmann PM,**
Crone-Munzebrock W Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma. *Aktuelle Radiol* 1992;2:81–85
124. **Ghanem N, Althoefer C, Hogerle S, et al**
Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2005;54:264–270.

- 125. Yock DH Magnetic Resonance Imaging of CNS.**
Mosby Yearbook 1995
- 126. Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H.**
Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. Eur J Cancer 1990;26:827-30.
- 127. Andreas Blum, M.D. Bettina Schlagenhauff, M.D. Waltraud Stroebel, M.D. Helmut Breuninger, M.D. Gernot Rassner, M.D. Claus Garbe, M.D.**
Ultrasound Examination of Regional Lymph Nodes Significantly Improves Early Detection of Locoregional Metastases during the Follow-Up of Patients with Cutaneous Melanoma
Section of Dermatologic Oncology, Department of Dermatology, Eberhard-Karls-University of Tuebingen, Germany. February 11, 2000.
- 128. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al**
Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol 2006;24:1178-1187.
- 129. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM .**
Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. Ann Surg Oncol 2002;9:646-653
- 130. Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, et al .**
Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1995;195:705-709.
- 131. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al**
Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer 2000;89:1019-1025
- 132. Aydin A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A.**
Detection of bone marrow metastases by FDG-PET and missed by bone scintigraphy in widespread melanoma. Clin Nucl Med 2005;30:606-607
- 133. Fon GT, Wong WS, Gold RH, Kaiser LR.**
Skeletal metastases of melanoma:
radiographic, scintigraphic, and clinical review. AJR Am J Roentgenol 1981;137:103-108.

- 134. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al**
Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107:2647–2652
- 135. Angela Sandru1*, Silviu Voinea1, Eugenia Panaitescu2, Madalina Bolovan, Adina Stanciu, Sabin Cinca,Alexandru Blidaru**
Simultaneous determination of two serum tumor markers in assessing malignant melanoma patients From Melanoma Bridge Meeting , Italy. 03–06 December 2014
- 136. Inka Treskova, Jindra Vrzalova, Radek Kucera, Ondrej Topolcan and Vladislav Treska**
,Prognostic value of tumor markers in malignant melanoma, Department of Surgery, Faculty of Medicine and University hospital in Pilsen, Charles University in Prague, Czech Republic . *EPMA Journal* 2014.
- 137. Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al.**
Standards Options Recommandations;Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer;Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU;Fédération Française de Cancérologie. *Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.*2006;93(4):371– 84
- 138. Dr Jean–Philippe Arnault ,**
Tumeurs Dermatologiques Journée d'enseignement du DES d'oncologie 23 janvier 2015
- 139. Vicki H. Chu,1 Michael T. Tetzlaff, Carlos A. Torres–Cabala, Victor G. Prieto,** Impact of the 2009 (7th Edition) AJCC Melanoma Staging System in the Classification of Thin Cutaneous Melanomas,2012.
- 140. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques :**
mélanomes 25 juillet 2012–Item 149
- 141. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al.:**
Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 30 (23): 2912–8, 2012
- 142. Jecan C.R. Raducu L. Filip I.Hernik D.**
A REVIEW OF FREQUENT CUTANEOUS MALIGNANCIES University of Medicine “Carol Davila” Bucharest Department of Plastic and Reconstructive Microsurgery, Clinical Emergency Hospital “Prof. dr. Agrippa Ionescu” Bucharest *RojCED* 2014; 1(1):46–51

143. **Donald Buck, II, MD, Vinay Rawlani, MD, Jeffrey Wayne, MD, Gregory A Dumanian, MD, Robert Galiano, MD, and John YS Kim,**
Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient's perspective, MD Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA *Plast Surg.* 2012 Spring; 20(1): e10–e15.
144. **Hayashi T1, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, Saito A, Yamamoto Y.**
An analysis of cheek reconstruction after tumor excision in patients with melanoma. the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.2014;25(2):e98–101.doi: 10.1097/SCS.0000000000000397.
145. **National cancer institute. Melanoma Treatment (PDQ®) November 7, 2014 Disponible sur(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page4>)**
146. **Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.:**
Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364 (26): 2507–16, 2011.
147. **Marianne Laforest, B.Pharm., M.Sc:**
«Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique». *Phramactuel* 2013; 46 (2).
148. **Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al.:**
Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 318 (18): 1159–62, 1988
149. **Cohn–Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al.:**
Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2–cm versus 5–cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer* 89 (7): 1495–501, 2000
150. **Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al.:**
Long–term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 8 (2): 101–8, 2001
151. **Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al.:**
Efficacy of 2–cm surgical margins for intermediate–thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi–institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 218 (3): 262–7; discussion 267–9, 1993.

- 152. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al.:**
Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17 (3): 976–83, 1999.
- 153. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al.:**
Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 370 (7): 599–609, 2014
- 154. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al.:**
Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 350 (8): 757–66, 2004
- 155. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al.:**
Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 351 (9105): 793–6, 1998.
- 156. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al.:**
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127 (4): 392–9, 1992
- 157. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al.:**
High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17 (7): 2105–16, 1999
- 158. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, et al.**
Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) (abstract LBA9003). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting
- 159. Sznol M, Hodi FS, Margolin K, et al.**
Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients with advanced cancer (abstract #3007). *J Clin Oncol* 2008.

- 160. Curti B, Weinberg A, Morris N, et al.**
A phase I trial of monoclonal antibody to OX40 in patients with advanced cancer (abstract). International Society for Biological Therapy of Cancer Annual Meeting, 2007.
- 161. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al.:**
Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 366 (8): 707-14, 2012
- 162. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.:**
Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380 (9839): 358-65, 2012
- 163. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al.:**
Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 367 (2): 107-14, 2012
- 164. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al.:**
Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 367 (18): 1694-703, 2012
- 165. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al.:**
KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 305 (22): 2327-34, 2011.
- 166. SHAILENDER BHATIA, MD, Instructor, SCOTT S. TYKODI, MD, PhD, Assistant Professor, and JOHN A. THOMPSON, MD,**
Professor Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. Department of Medicine, Division of Medical Oncology; Seattle, WA 98109, USA 2010 May
- 167. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al.**
gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. Jun 2 2011;364(22):2119-27
- 168. National Comprehensive Cancer Network.**
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma, version 1.2013.
- 169. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al.**
Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28:3042-7.

- 170. Comparison of Melanoma Guidelines in the U.S.A.,**
Canada, Europe, Australia and New Zealand , A Critical Appraisal and Comprehensive Review , The British Journal of Dermatology. 2014;170(1):20–30.
- 171. Mélanome:**
Un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2013.1
- 172. Jean–Emmanuel Bibault, Sylvain Dewas, Xavier Mirabel, Laurent Mortier, Nicolas Penel,**
Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma , Academic Radiotherapy Departement, CLCC Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille–Nord de France University, LILLE, France 6 February 2011
- 173. Shen, P.; Guenther, J.M.; Wanek, L.A.; Morton, D.L.**
Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? Ann. Surg. Oncol. 2000,
- 174. Nathanson, S.D.** Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. Cancer 2003, 98, 413–423.
- 175. Kingham, T.P.; Panageas, K.S.; Ariyan, C.E.; Busam, K.J.; Brady, M.S.; Coit, D.G.**
Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. Ann. Surg. Oncol. 2010, 17, 514–520.
- 176. Balch, C.M.; Houghton, A.N.; Sober, A.J.; Soong, S.**
Cutaneous Melanoma, 4th edition; Quality Medical Publishing: St. Louis, MO, USA, 2003.
- 177. Ferlay J, Steliarova–Foucher E, Lortet–Tieulent J, et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer (2013) 49, 1374–1403
- 178. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.**
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed December 2013.
- 179. Balch CM et al,**
Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001, 19:3622–34

180. Data were provided by the Office for National Statistics on request, January 2014. disponible sur :
(<http://www.ons.gov.uk/ons/publications/allreleases.html?definition=tcm%3A77-27475>).
181. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, et al.
Risk of melanoma in relation
to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort.
Cancer Causes Control. 2003;14:847-857.
182. Masback A, Olsson H, Westerdahl J, et al.
Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study
and review. Melanoma Res. 2001;11:435-445.
183. Carvajal, MD, Ashfaq A. Marghoob, MD, Aradhana Kaushal, MD, Christine Ko, MD, and Mary
S. Brady, MD, Melanoma and other skin cancer , cancer network , the journal oncology ,
Richard D. ,
2014
184. Farhad Azimi, Richard A. Scolyer, Pavlina Rumcheva, Marc Moncrieff, Rajmohan Murali,
Stanley W. McCarthy, Robyn P. Saw, and John F.
Thompson Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade Is an Independent Predictor of Sentinel
Lymph Node Status and Survival in Patients With Cutaneous Melanoma, 2012
185. Krahn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhofer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU.
S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly
occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase.
Anticancer Res. 2001
186. Acland K, Evans AV, Abraha H, Healy CM, Roblin P, Calonje E, Orchard G, Higgins E,
Sherwood R, Russell-Jones R.
Serum S100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in
cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol. 2002;146:832-5.
187. Jochen Utikal , Jürgen C. Becker , and Selma Ugurel,
Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Melanoma: Current State of Play Current Clinical
Pathology, DOI 10.1007/978-1-60761-433-3_2, LLC 2012

188. Veronique Bataille, Melanoma molecular map prject ; May 2009

189. Hugo Cazenave:

«Mélanome: prévention et dépistage»; Revue de la MTRL- Ensemble contre le mélanome 2013.

190. James Goodman and Douglas Grossman Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma American Association for Cancer Research. April 2, 2014.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً
وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة
الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

سنة 2015

أطروحة رقم 76

الأورم الملانوية الجلدية، الجوانب الوبائية، السريية والعلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/06/03

من طرف

السيد إبراهيم بشطي

المزاداد في 30 دجنبر 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

الورم الملانوي - النَمَشِيُّ بالنَّهَائِيَات - سمك بريسلو - العلاج المساعد - الوقاية.

اللجنة

الرئيس

السيد س. أمال

أستاذ في أمراض الجلد

المشرف

السيدة س. الطالبية

أستاذة في الجراحة التجميلية

السيد ي. بنشمخة

أستاذ مبرز في الجراحة التجميلية

الحكام

السيدة م. خوشاني

أستاذة مبرزة في علاج الأورام بالأشعة