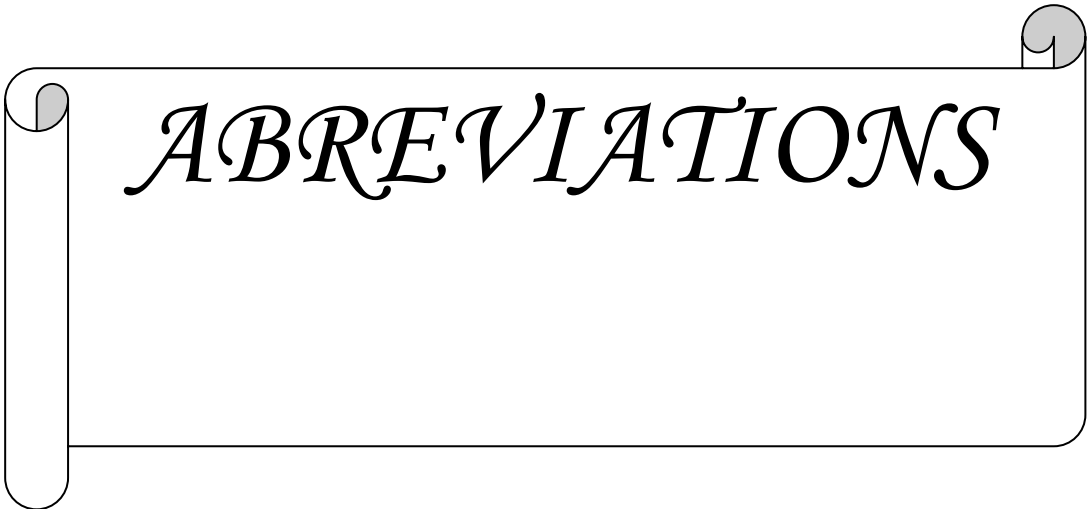


Introduction.....	1
Patients et Méthode d'étude.....	3
Résultats.....	5
I. Epidémiologie.....	6
1-Fréquence.....	6
2-Répartition selon le sexe.....	6
3-Répartition selon l'âge.....	7
4-Profession.....	8
5-Origine des malades.....	9
6-Phototype.....	11
7-Association nævus et mélanome.....	12
8-Antécédents des malades.....	13
II. Aspects cliniques de mélanome.....	13
1-Circonstances de découverte.....	13
2-Délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic.....	13
3-Topographie.....	13
4-Description clinique du mélanome.....	15
5-Formes cliniques .....	18
III. Aspects histopathologiques.....	21
1-Nature mélanocytaire.....	21
2-Diagnostic de malignité. ....	21
3-Histopronostic. ....	22
4-Etrat des marges d'exérèse. ....	23
IV. Bilan d'extension : .....	25
1-Clinique .....	25
2-paraclinique. ....	28
V. Classification. ....	28

VI. Traitement. ....	29
1- Mélanome localisé non métastatique .....	29
2- Mélanome avec métastases ganglionnaires régionales .....	29
3- Mélanome avec métastases à distance .....	30
VII. Evolution. ....	31
1- Mélanome localisé non métastatique .....	31
2- Mélanome avec métastases ganglionnaires régionales .....	31
3- Mélanome avec métastases à distance .....	32
Discussion. ....	34
I. Epidémiologie. ....	35
1- Fréquence. ....	35
2- Répartition selon le sexe. ....	36
3- Répartition selon l'âge. ....	37
4- Topographie. ....	38
II. Facteurs de risque.....	39
1- Facteurs intrinsèques .....	39
2 Facteurs extrinsèques.....	46
III. Diagnostic clinique du mélanome. ....	47
1- Diagnostic positif clinique. ....	47
2- Formes cliniques. ....	51
IV. Histopathologie. ....	63
1- Conditions techniques de l'examen. ....	63
2- Nature mélanocytaire. ....	64
3- Critères du diagnostic de malignité. ....	65
4- Histopronostic. ....	65
V. Bilan d'extension. ....	68
1- Clinique. ....	68

2- Para clinique. ....	68
VI. Classifications. ....	74
VII .Pronostic. ....	78
1- Facteurs cliniques.....	78
2- Facteurs histologiques.....	79
3- Facteurs biologiques.....	81
VIII .Traitement . ....	83
1- Moyens.....	83
2- Indications.....	96
IX -Evolution. ....	104
X -Surveillance . ....	106
1 Les moyes de surveillance.....	107
XI -Prévention.....	112
1- Prévention primaire.....	112
2- Prévention secondaire.....	113
Conclusion. ....	115
Annexe.....	118
Résumés.....	122
Bibliographie.....	126



*ABBREVIATIONS*

## Liste des Abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- BCG : Bacille Calmette Guerin
- CASH : Color, Architecture, Symmetry, Homogeneity
- CDK : cyclin-dépendant-kinase
- CDKN2A : cyclin dependent kinase 2a / p16
- CHU : Centre Hospitalo Universitaire
- CLHP : la chromatographie liquide haute performance
- 5-S-CD : 5-S-cystéinyldopa
- FAMMM :Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
- FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
- GMC-SF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
- HLA : Human Leukocyte Antigens
- IFN : Interféron
- IL2 : Interleukine 2
- LAK : Lymphokine Activated Killers
- LDH : Lactate déshydrogénase
- MAGE : Melanoma AntiGEN
- MART : Melanoma Antigen Recognized by T-cells
- MIA : Le melanoma inhibiting activity
- MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
- ORL : Oto-rhino-laryngologie
- PS-100 : la protéine S-100

- SFD : Société Française de dermatologie
- SOR : Standards Options Recommandations
- SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
- SSM : Superficiel spreading melanoma
- TDM : Tomodensitométrie
- TEP : Tomographie à Emission de Positions
- TIL : Tumor infiltrating lymphocytes
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TRP : tyrosinase-related proteins
- UI : unité internationale
- UICC: Union International Contre le Cancer
- UV : Ultraviolet
- XP : Xeroderma pigmentosum

Rapport-Gratuit.com



# *INTRODUCTION*



Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes. C'est le type le plus redoutable de cancer de la peau en étant responsable de 80% des décès par cancer cutané. Quatre vingt dix pour cent (90%) de ces tumeurs sont des mélanomes cutanés qui naissent des cellules mélanocytaires de la peau. Les 10 % restants concernent les atteintes muqueuses, neuro-méningées ou de primitif inconnu. Il affecte aussi bien les jeunes adultes que les sujets âgés. Son incidence est en rapide augmentation depuis 30 ans [1].

Le mélanome est réputé classiquement comme une tumeur rare, mais actuellement toutes les études statistiques s'accordent pour une augmentation régulière de sa fréquence au cours des deux dernières décennies dans toutes les parties du monde en particulier dans les pays à fort ensoleillement.

Il a bénéficié d'un nombre élevé d'études qui ont permis de réaliser des avancés considérables en expliquant certains déterminant physiopathologique et épidémiologique ainsi que de nouveaux procédés de diagnostic.

L'exérèse chirurgicale est essentielle en permettant le diagnostic et en assurant le seul traitement potentiellement curatif du mélanome. Au stade métastatique viscéral, les traitements actuels sont peu efficaces.

Le pronostic de ces tumeurs est lié à l'atteinte ganglionnaire locale et régionale et à l'existence de métastases.

La prévention repose sur la modification des comportements à risque, le dépistage précoce et l'exérèse des lésions suspectes.

L'objectif de notre travail est d'évaluer le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région d'Agadir, et de participer à l'élaboration d'un registre de cancérologie de la région du sud du Maroc.



*PATIENS  
ET METHODES*

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 59 cas de mélanome recensés sur une période de 8 ans s'étalant entre janvier 2000 et décembre 2007. Les cas de mélanome ont été colligés aux cabinets privés de dermatologie et des laboratoires d'anatomie pathologique d'Agadir comme suit :

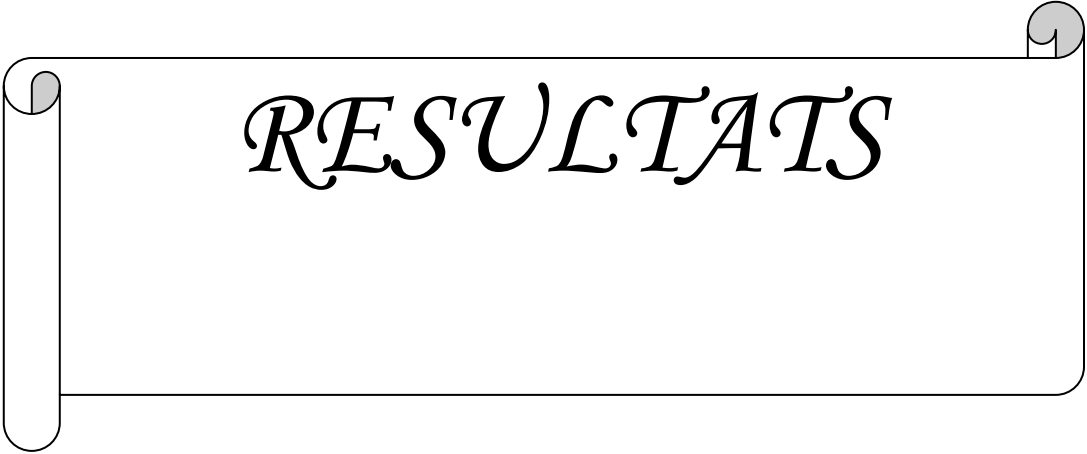
- Le laboratoire BANI OUAL Dr Med ENNOUR IDRISSE : 28 cas ;
- Le laboratoire de l'hôpital Hassan II Dr MOUTCHO : 13 cas ;
- Le laboratoire HISTOBIOLABO Dr J. SANHAJI : 3 cas ;
- Cabinet du Dr D. CAMPOS : 3 cas ;
- Cabinet du Dr NASSILA : 5 cas ;
- Cabinet du Dr A. HOMRI : 1 cas ;
- Cabinet du Dr L. D'KHISSY : 6 cas.

Une fiche d'exploitation a été élaborée, elle comporte : des informations concernant chaque malade d'ordre :

- Épidémiologique : l'âge, le sexe, l'origine, la profession, le phototype et des informations sur les antécédents éventuels de nævus.
- Cliniques: le délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic, le siège électif, l'aspect clinique et le type anatomoclinique.
- Histologiques: la nature mélanocytaire, les critères architecturaux, les critères cytologiques, l'indice de Breslow, le niveau de Clark, la régression et l'ulcération.

Le bilan d'extension, le traitement et l'évolution [voir annexe 1].

L'analyse des résultats est réalisée avec le logiciel SPSS version 14, les graphiques sont élaborés grâce au tableur Excel.



# *RESULTATS*

## I- Epidémiologie :

### 1- la fréquence :

59 cas de mélanome cutané ont été colligés sur une période de 8 ans depuis l'année 2000 jusqu'à l'année 2007.

- 44 cas ont été recensés au niveau des registres des laboratoires d'anatomo-pathologie ;
  - 15 cas à partir des fiches des dermatologues de secteur privé.
- Le taux annuel était de 7,37 cas par an.  
- 54% des cas ont été enregistré au cours des quatre dernières années (Figure 1).

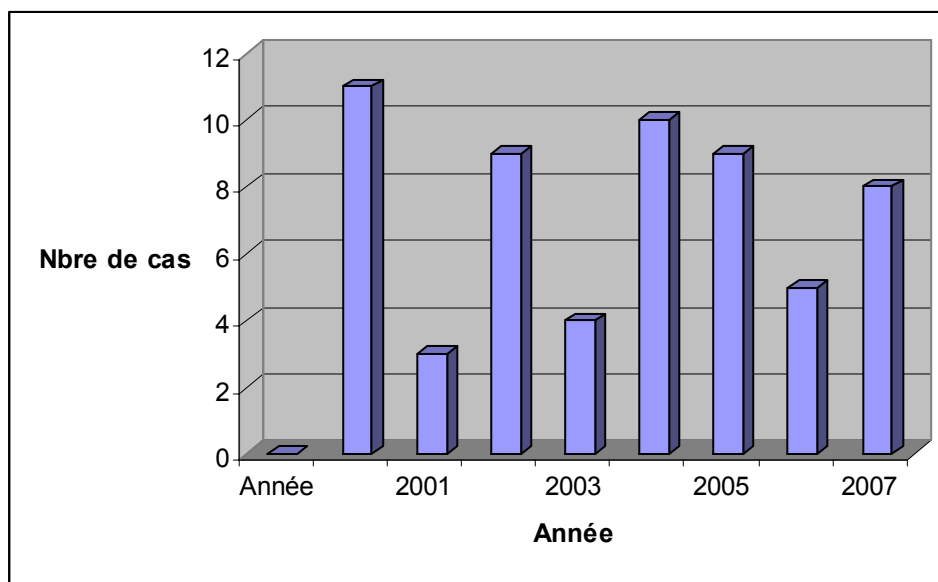


Figure 1 : Répartition annuelle de mélanome cutané

### 2- la répartition selon le sexe :

Sur 59 cas de mélanome, nous avons relevé 31 cas de sexe féminin soit 53% alors que le nombre de cas de sexe masculin était 28 cas soit 47%, ce qui correspond à un sex-ratio homme/femme de 0,9 (Figure 2).

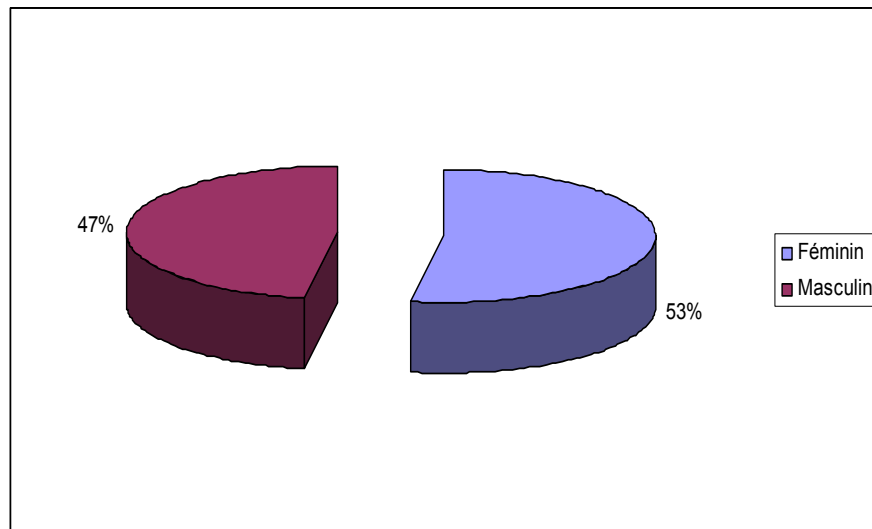


Figure 2 : répartition de mélanome selon le sexe.

### 3-La répartition selon l'âge :

L'âge était précisé dans 90% des cas. L'âge moyen au moment de diagnostic était 56 ans avec des extrêmes de 14 et 85 ans. On a noté un maximum de cas entre 70 - 80 ans pour les deux sexes. 3 cas de mélanome ont été notés avant l'âge de 20 ans ; tous de sexe féminin ; dont un cas de mélanome sur naevus congénital (figure 3 et Tableau I).

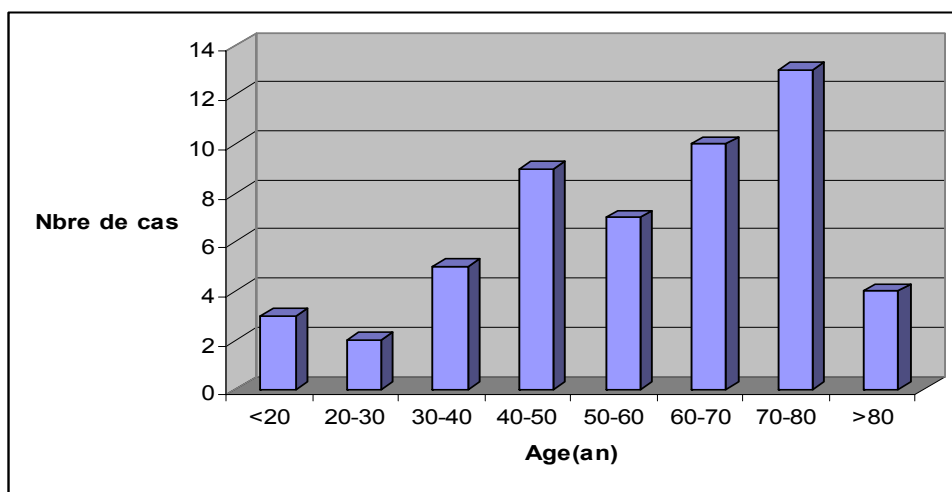


Figure 3 : répartition des cas de mélanome selon l'âge.

**Tableau I : répartition de mélanome selon l'âge et le sexe.**

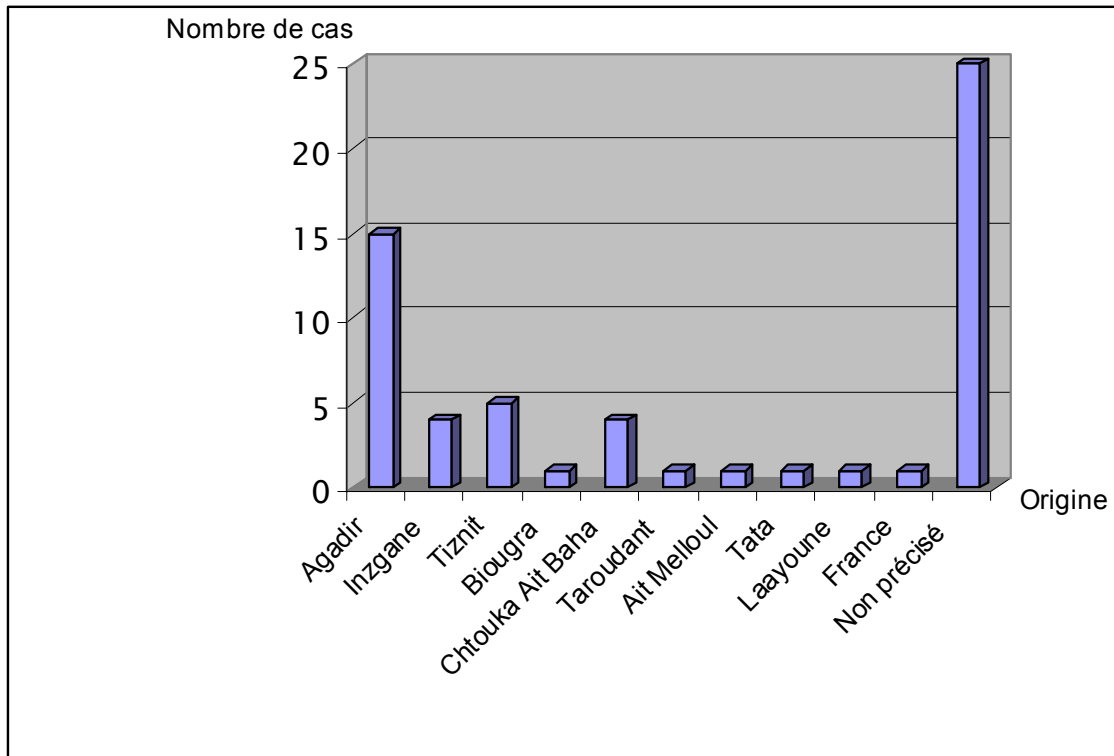
L'âge \ Le sexe	Le nombre de cas		Le pourcentage	
	Féminin	masculin	Féminin	masculin
<20 ans	3	0	5,08	0
[20-30 ans [	1	1	1,69	1,69
[30-40ans [	4	1	6,77	1,69
[40-50 ans [	2	6	3,38	3,35
[50-60 ans [	4	5	6,77	8,47
[60-70 ans [	8	3	13,55	5,08
[70-80 ans [	5	7	8,47	11,86
>80 ans	0	3	0	5,08
Non précisé	4	7	6,77	3,38
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	<b>47</b>

#### **4-Profession :**

La profession était précisée pour les 15 malades suivis dans les cabinets privés, 6 malades soit 40%, étaient des agriculteurs. Huit malades soit 53% étaient sans profession, un malade était fonctionnaire.

### 5- Origine des malades :

L'origine des malades était précisée pour 34 malades soit 58% des cas. 15 malades soit 44,11% étaient originaire d'Agadir et un malade soit 3% était originaire de la France (Figure 4 et Tableau II)



**Figure 4 :** répartition des cas selon l'origine géographique.



**Tableau II : répartition de mélanome selon l'origine et le sexe**

Origine des malades	Le sexe	Nombre de cas		Pourcentage	
		Féminin	Masculin	Féminin	Masculin
Agadir		8	7	13,55	11,86
Tiznit		2	3	3,38	5,08
Biougra		1	0	1,69	0
Chtouka Ait Baha		1	3	1,69	5,08
Taroudant		1	0	1,69	0
Inzgane		2	2	3,38	3,38
Ait Melloul		1	0	1,69	0
Tata		1	0	1,69	0
Laayoune		0	1	0	1,69
La France		0	1	0	1,69
Non précisé		14	11	23,73	18,64
<b>Total</b>		<b>31</b>	<b>28</b>	<b>52,54</b>	<b>47,45</b>

L'origine urbaine prédomine avec 30 cas soit 51 %, alors que l'origine rurale ne constitue que 7% avec 4 cas (Figure 5).

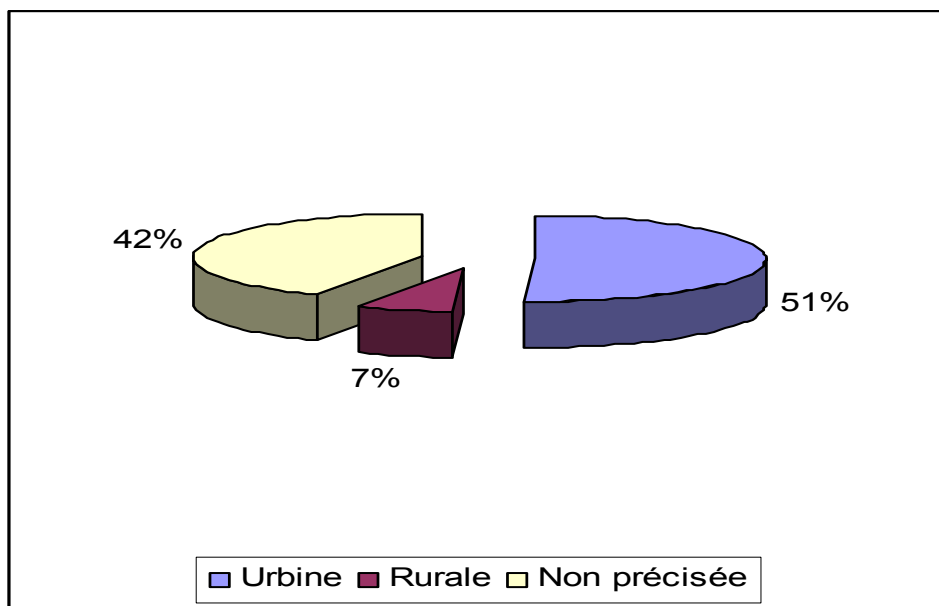


Figure 5 : Répartition de mélanome selon l'origine rurale et urbaine.

### 6-Phototype des malades :

Parmi les 15 malades suivis dans les cabinets privés, le phototype n'était précisé que pour 9 malades, ainsi 5malades soit 33,33% avaient un phototype III, 3 malades soit 20% avaient un phototype IV et un malade avait un phototype I (Tableau III).

Tableau III : le phototype des malades suivis aux cabinets privés.

Le phototype	Nombre de cas	Le pourcentage
I	1	6,66
III	5	33,33
IV	3	20
Non précisé	6	40
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

### 7-Association naevus et mélanome :

Dans la série totale de 59 patients, 8 malades soit 13,55% ont eu un mélanome sur naevus préexistant, 6 cas soit 75% était de sexe féminin alors que le sexe masculin ne constituait que 25% des cas (Figure 6).

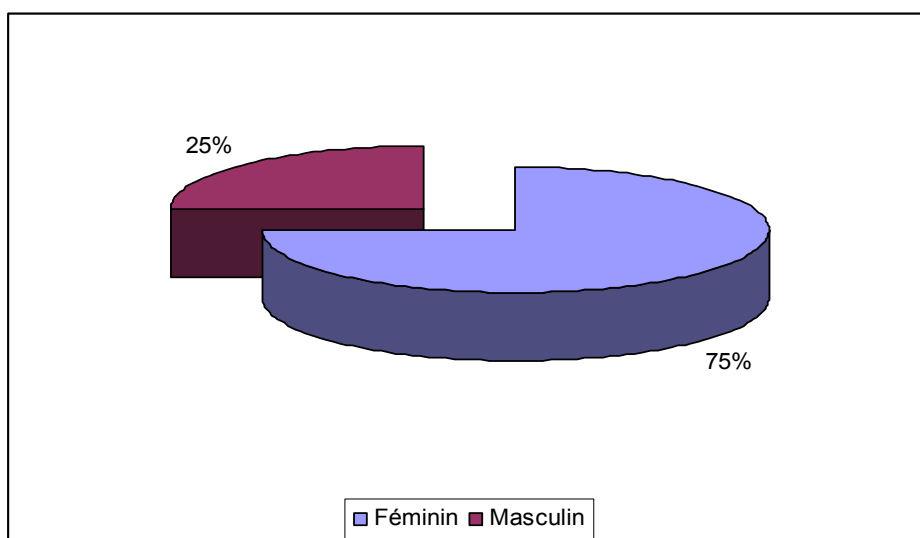


Figure6 : répartition de mélanome sur naevus préexistant selon le sexe.

La moitié des cas de mélanome sur naevus préexistant siégeait au niveau du membre inférieur avec 4 cas soit 50% (Figure 7).

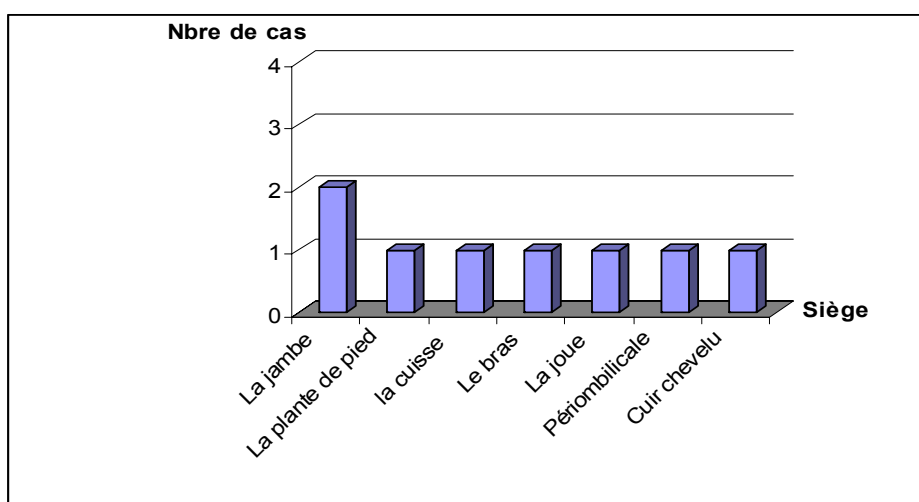


Figure 7 : répartition de mélanome sur naevus préexistant selon le siège de naevus.



Quatre cas de mélanome sur naevus préexistant soit 50% avaient un âge compris entre 40 et 60 ans, l'âge moyen était 39 ans avec des extrêmes de 54 ans et 15 ans.

## **8- Antécédents des malades :**

Dans la série des malades suivis dans les cabinets privés, un seul cas de mélanome familial a été noté, ainsi la tante maternelle du malade avait un mélanome cutané et le bilan de recherche de mélanome chez les descendants s'est révélé négatif.

## **II- Aspect clinique de mélanome :**

### **1- Circonstance de découverte :**

Dans la série des malades qui étaient suivis dans les cabinets privés de dermatologie, la lésion tumorale était le motif de consultation le plus fréquent avec 12 cas soit 80%, trois malades soit 20% consultaient pour des métastases.

### **2- Délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic :**

Dans la série totale de 59 malades, le délai entre l'apparition de mélanome et le moment de diagnostic n'était précisé que pour 18 cas, ainsi le délai moyen était 13 mois avec des extrêmes de 2 mois et 36 mois.

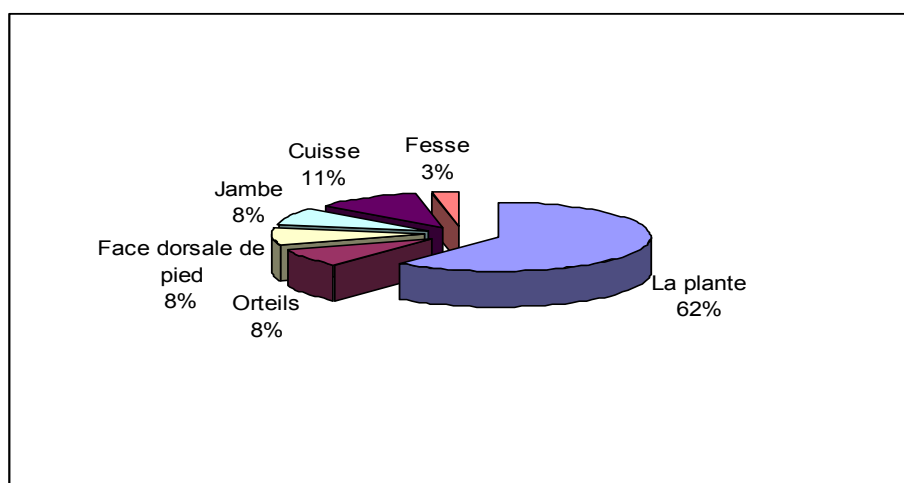
### **3- Topographie :**

Le maximum des cas de mélanome dans notre série siégeait au niveau du membre inférieur avec 36 cas soit 61% (Tableau IV).

**Tableau IV : Répartition des cas de mélanome cutané selon le siège.**

le siège	Nombre de cas	Pourcentage
Membre inférieur	36	61
Membre supérieur	4	6,77
Cuir chevelu	4	6,77
Visage	4	6,77
Tronc	4	6,77
Nuque	1	1,69
Dos	1	1,69
Non précisé	5	8,47
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

La localisation la plus fréquente parmi ces 36 cas était la plante de pied qui constituait 22 cas soit 62 % des localisations au niveau du membre inférieur et 37,28 % de toutes localisations confondues (Figure 8).



**Figure 8 : Répartition de mélanome cutané au niveau du membre inférieur.**

La localisation de mélanome au niveau du membre inférieur se voit chez les deux sexes avec légère prédominance féminine 19 cas soit 52,77% des cas, Le nombre de cas de sexe masculin était 17 cas soit 47,22% de cas (Tableau V).

**Tableau V : répartition de mélanome selon le siège et le sexe.**

Le sexe Le siège	Nombre de cas		Pourcentage (%)	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Membre inférieur	17	19	28,81	32,20
Membre Supérieur	1	3	1,69	5,08
Cuir chevelu	3	1	5,08	1,69
Tronc	0	4	0	6,77
Visage	2	2	3,38	3,38
Nuque	0	1	0	1,69
Dos	1	0	1,69	0
Non précisé	3	2	5,08	3,38
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>32</b>	<b>45,76</b>	<b>54,29</b>

#### 4- Description clinique du mélanome

Dans notre série, le mélanome était pigmenté dans 42 cas soit 71% contre 13 cas de mélanome achromique soit 22% des cas (Tableau VI).

**Tableau VI : La couleur de la tumeur mélanique.**

La couleur de la tumeur	La fréquence	Le pourcentage (%)
Noir	34	57,62
Brun	8	13,55
Achromique	13	22,03
Non précisé	4	6,77
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

L'aspect de la tumeur pigmentée était homogène dans 28 cas soit 66,66% des cas alors que l'aspect hétérogène de la tumeur était observé dans 10 cas soit 23,80% des cas (Tableau VII).

**Tableau VII : Aspect de la tumeur mélanique.**

Aspect de la tumeur	Fréquence	Pourcentage (%)
Homogène	28	66,66
Hétérogène	10	23,80
Non précisé	4	9,52
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>



**Photo 1 : Mélanome nodulaire pigmenté [Dr Homri]**

Dans notre série, la taille de la tumeur était comprise entre 1 et 3cm dans 19 cas soit 32,20% des cas, la taille moyenne était 3,37cm (Tableau VIII).

**Tableau VIII : Répartition de mélanome selon la taille de la tumeur.**

Taille de la tumeur (cm)	Fréquence	Pourcentage (%)
<1	5	8,47
[1-3[	19	32,2
[3-6[	18	30,5
[6-8[	5	8,47
>8	4	6,77
Non précisé	8	13,55
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>



La bordure de la tumeur mélanique n'a été précisée que pour 32 cas, ainsi elle était irrégulière pour 21 cas soit 65% des cas.

L'ulcération de la tumeur n'a été précisée que pour 37 cas, elle était présente dans 30 cas soit 81% (Photo 2).



Photo 2 : Mélanome ulcéré [Dr Homri]

## 5- Formes cliniques :

Dans notre série, le mélanome acro-lentigineux est le type le plus prédominant, avec 30 cas soit 50,84% suivi de mélanome nodulaire avec 10 cas soit 16,94%, suivi du mélanome à extension superficielle avec 9 cas soit 15,25% des cas (Tableau IX).

**Tableau IX : Répartition de mélanome selon le type anatomo-clinique.**

Type anatomo-clinique	fréquence	Pourcentage (%)
Mélanome nodulaire	10	16,94
Mélanome acro-lentigineux	30	50,84
Mélanome à extension superficielle	9	15,25
Mélanome métastatique du primitif inconnu	3	5,08
Non précisé	7	11,86
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>



**Photo 3 : Mélanome acro-lentigineux du gros orteil [Dr D'KHISSY].**



Photo 4 : Mélanome nodulaire unguéal [Dr Homri]



Photo 5 : mélanome nodulaire de la plante de pied. [Dr HOMRI]

### **III- Aspects histopathologique de mélanome cutané :**

La confirmation de diagnostic de mélanome a été faite :

- Chez 38 malades par l'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse de la tumeur primitive ce qui constitue 65% des cas.
- Chez 18 malades par l'étude anatomopathologique de la biopsie simple soit 30% des cas.
- Chez trois malades par l'étude anatomopathologique de la biopsie ganglionnaire ce qui représente 5%.

#### **1- Nature mélanocytaire :**

L'examen histologique a montré la présence de pigment mélanique dans les cellules tumorales dans 58 cas soit 99%. Alors que la confirmation de diagnostic de mélanome a nécessité une étude des marqueurs immuno-histochimique (HMB, PS100) pour un seul malade soit 1% des cas.

#### **2 - Diagnostic de malignité :**

##### **2-1 : Critères architecturaux :**

L'invasion des couches superficielles du stratum malpighien a été notée dans 13 cas soit 22%.

Le polymorphisme cellulaire a été retrouvé dans 18 cas soit 56%.

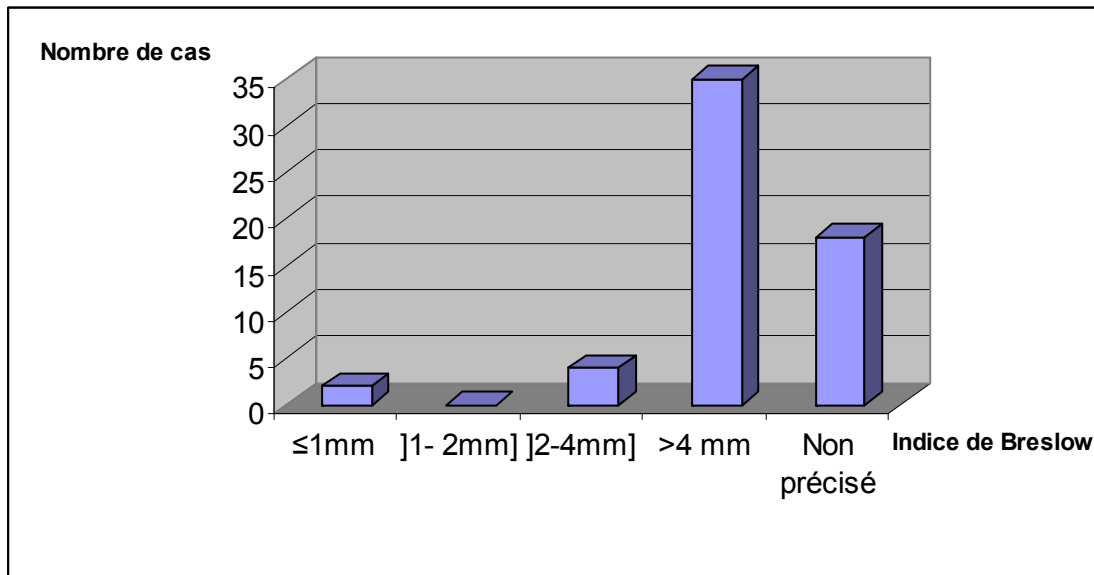
##### **2-2- Critères cytologiques :**

La présence d'atypies cellulaire au niveau des cellules tumorales a été notée pour 54 cas soit 91%, alors que les mitoses ont été présentes dans 50 cas soit 84%.

### 3- Histopronostic :

#### 3-1 Indice de Breslow :

L'indice de Breslow n'a été précisé que dans 41 cas. Ainsi, il était supérieur à 4mm dans 35 cas soit 59% (Figure9).



**Figure 9** : Répartition des cas de mélanome selon l'indice de Breslow.

#### 3-2- Niveau de Clark :

Le niveau de Clark n'a été précisé que dans 38 cas. Ainsi, 18 malades soit 30,5% avaient un niveau IV alors que 11 malades soit 18, 64% avaient un niveau V (Figure10).

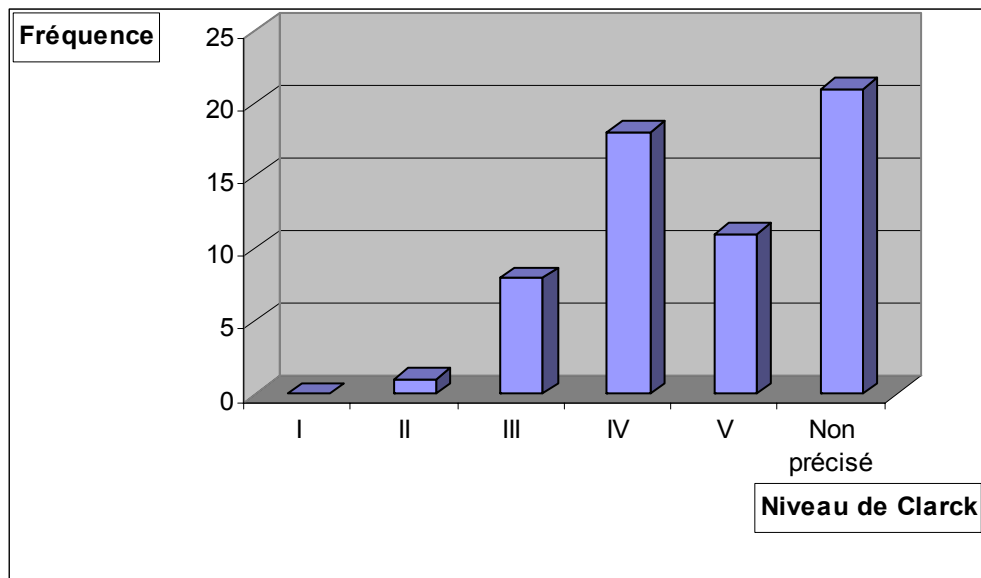


Figure 10 : Répartition des cas de mélanome selon niveau de Clark

**3-3 Régression :**

La régression des cellules tumorales a été notée dans 15 cas soit 25%.

**3-4- Ulcération :**

L'ulcération au niveau de la tumeur a été retrouvée dans 27 cas soit 45,74%.

**4- Etat des marges d'exérèse**

Les marges d'exérèses étaient saines dans 20 cas soit 84%, tumorales dans 8 cas soit 13,55% alors qu'elles étaient limites dans 12 cas soit 20,33% (Tableau X).

**Tableau X : Répartition des cas selon l'état des marges d'exérèse**

Type d'exérèse	Fréquence	Pourcentage (%)
Saines	20	34
Tumorales	8	13,55
Limites	12	20,33
Non précisées	19	32,22
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

La taille de marges d'exérèse était précisée pour huit cas, ainsi trois cas soit 37,5% avaient une marge d'exérèse de 2cm alors qu'un seul cas soit 12,5% avait une marge de 0,5cm (Tableau XI).

**Tableau XI : Répartition des cas selon la taille des marges d'exérèse**

Taille de marges d'exérèse	Nombre de cas
0,5cm	1
1,5cm	2
2cm	3
3cm	2
<b>Total</b>	<b>8</b>

## IV- Bilan d'extension

### 1- Clinique :

Au moment de diagnostic de mélanome, chez les 15 patients suivis aux cabinets des dermatologues de secteur libéral ;

- L'examen dermatologique a montré:
  - Un mélanome localisé dans 9 cas.
  - Des métastases cutanées multiples dans un seul cas.
- L'examen des aires ganglionnaire a montré :
  - Des adénopathies chez quatre malades soit 26,66%.

La localisation la plus fréquente des adénopathies était inguinale avec 2 cas soit 50%, la localisation ganglionnaire multiple était présente chez deux cas soit 50% (Tableau XII).

La taille des ganglions était précisée pour 3 malades soit 75%, ainsi elle était supérieure à 3cm dans 3 cas soit 75% (Tableau XII).

**Tableau XII** : répartition des cas selon les métastases ganglionnaires.

Nombre de métastases ganglionnaires	Siège	Taille	Intervalle d'apparition
> 4	inguinales et axillaires	3cm	Au moment de diagnostic
> 4	Latéro-cervicales	> 4,5cm	Au moment de diagnostic
> 4	inguinales	3,5cm	Au moment de diagnostic
2 à 4	Axillaires	Non précisée	Au moment de diagnostic

Au moment de diagnostic, un seul cas de mélanome associant des métastases cutanées et des métastases ganglionnaire a été objectivé (Tableau XIII) et (Photo6, 7et 8).



**Tableau XIII : mélanome associant des métastases ganglionnaires et cutanées.**

Métastases	Nombre	Siège	Taille
Ganglionnaires	2 à 4	Axillaire	Non précisée
Cutanées	multiples	Visage, tronc, cou, membres supérieurs	3mm à 7cm



**Photo 6 : Métastases cutanées d'un mélanome [Dr D'khissy].**



**Photo 7 :** métastases cutanées d'un mélanome [Dr D'khissy]



**Photo 8 :** Même malade avec des métastases cutanées au niveau de visage [Dr D'khissy]

## 2- Paraclinique :

Le bilan paraclinique au moment de diagnostic était fait de :

- Une radiographie pulmonaire réalisée chez tous les malades. Elle a objectivé des opacités nodulaires suspectes chez un seul malade alors qu'elle était normale chez les autres malades.
- Une échographie abdominale a été réalisée chez tous les malades. Elle a montré des adénopathies abdominales profondes chez un seul patient.
- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne : réalisée chez 5 malades, elle a révélé :
  - Des métastases pulmonaires avec des adénopathies iliaques externes et inguinales chez un seul malade.
  - Normales dans quatre cas.
- La TDM cérébrale était réalisée chez deux malades, elle était normale.

Au terme de ce bilan clinique et para clinique, les malades ont été classés :

- ❖ Au stade de mélanome localisé : neuf cas soit 60%.
- ❖ Au stade de mélanome avec métastase ganglionnaire régionales : quatre cas soit 26,66%.
- ❖ Au stade de mélanome métastatique :
  - Métastases cutanés multiples : un seul cas soit 6,66%.
  - Métastases viscérales : un seul cas soit 6,66%.

## V- Classification du mélanome

Selon la classification de AJCC 1997, Cinq malades soit environ 33% avaient un mélanome cutané stade II, quatre malades soit 27% avaient respectivement un stade I et III et deux malades soit 13% avaient un stade IV (Tableau XIV).

**Tableau XIV : Répartition des cas selon le stade de la tumeur.**

Stade de la tumeur	Fréquence	Pourcentage %
I	4	27
II	5	33
III	4	27
IV	2	13
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

## **VI- Traitement**

### **1. Mélanome localisé non métastatique :**

Neuf malades avaient une tumeur localisée non métastatique :

- Tous les malades ont eu une chirurgie d'exérèse seule associée à une surveillance clinique régulière.
- Une protection vestimentaire et une surveillance par cartographie photographique ont été recommandées pour un malade.
- Aucun traitement adjuvant n'a été indiqué.

### **2. Mélanome avec métastases ganglionnaires régionales :**

Quatre malades avaient une tumeur avec des métastases ganglionnaires régionales :

- Tous les malades ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse associée à un curage ganglionnaire.
- Aucun traitement adjuvant n'a été prescrit à ce stade.

- Un malade avait un mélanome niveau IV de Clark avec un indice de Breslow à 4,3mm, a eu une chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire. Aucun traitement adjuvant n'a été prescrit.
- Un malade qui avait un mélanome avec indice de Breslow à 3,41mm et un niveau IV de Clark a été traité initialement par chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire.
- Un malade a eu un mélanome avec un indice de Breslow > 1cm et un niveau V de Clark associé a des métastases ganglionnaires, a subi une chirurgie d'exérèse avec une marge de 2cm associée à un curage ganglionnaire.
- Un malade avait un mélanome niveau V de Clark et indice de Breslow à 2cm et 6 métastases ganglionnaires régionales, a eu une chirurgie d'exérèse avec des marges à 3cm et curage ganglionnaire. Aucun traitement adjuvant n'été prescrit.

### **3- Mélanome avec métastases à distance :**

Deux malades avaient présenté une tumeur avec des métastases à distance :

- Un malade était suivi en même temps à Paris et à Agadir, avait un mélanome métastatique dont le primitif était inconnu, il a subi une chirurgie palliative au début associé à la Dacarbazine (cures de 1600 mg/j).
- Un malade avait un mélanome avec métastases cutanées multiples, il était mis sous traitement palliatif à base d'antalgique seul, d'abord de niveau I puis niveau II et III.

## **IV- Evolution**

### **1-Mélanome localisé non métastatique :**

- Trois cas ont eu une bonne évolution clinique, aucune récurrence ni métastases n'a été notée après un recul de 2ans 7mois, 3ans et 8 ans respectivement.
- Deux décès ont été survenus après une récurrence locale apparue après deux mois du traitement initial respectivement.
- Le décès de trois malades –sans récurrence– survenait après un délai de 3mois et demi, un an et 3 ans respectivement.
- Un malade a été perdu de vue.

### **2-Mélanome avec métastases ganglionnaires régionales :**

- Un malade avait un mélanome niveau V de Clark avec un indice de Breslow à 4,3mm associé à des métastases ganglionnaires régionales, a eu une chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire. Le malade a présenté une récurrence locale après 2 ans, mais il était perdu de vue.
- Un malade qui avait un mélanome avec indice de Breslow à 3,41mm et un niveau IV de Clark a été traité initialement par chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire, après 6 mois il a présenté des métastases ganglionnaires à distance et des métastases pulmonaires. Le malade a donc subi une reprise chirurgicale avec curage ganglionnaire et mis sous Dacarbazine pendant 6 mois (des cures de 300mg/j, 5j/mois). Après 14 mois, il y a eu une apparition de métastases cutanées régionales mesurant 5/5cm, le malade avait donc subi une chirurgie palliative avec exérèse de nodule cutané. Le malade décédait après intervalle de trois ans du moment de diagnostic.
- Un malade avait un mélanome avec indice de Breslow >1 cm et un niveau V de Clark, il été traité initialement par une exérèse chirurgicale avec marges de 2cm et curage ganglionnaire. Le

- patient a présenté une récurrence locale après 4 mois, il a bénéficié d'une reprise chirurgicale puis il été mis sous interféron alpha-2a pendant 3mois puis arrêt. Six mois après la reprise chirurgicale, il y a eu une apparition des métastases ganglionnaires à distance, le malade a été mis donc sous radiothérapie avec dérivés morphinique. Le malade décédait deux mois après.
- Un malade avait un mélanome stade V de Clark et indice de Breslow >4mm et 6 métastases ganglionnaires régionales, a eu une chirurgie d'exérèse avec des marges à 3cm et curage ganglionnaire. Après 7 mois, le malade a présenté une métastase cutanées à distance, il a été mis sous Dacarbazine mais le malade était perdu de vue.

Au total, l'évolution des malades au stade locorégional été marquée par :

- L'apparition d'une récurrence locale chez deux malades après intervalle de 4 mois et 2 ans respectivement du moment de diagnostic.
- Deux décès après intervalle d'un an et 3 ans du moment de diagnostic respectivement.
- Deux malades ont été perdus de vue.
- Apparition des métastases :
  - Ganglionnaire : chez deux malades après intervalle de 6 mois et 10 mois respectivement.
  - Pulmonaires et cutanées : chez un seul cas après 6 mois et 20 mois du moment de diagnostic chez le même malade.

### **3-Mélanome avec métastases à distance :**

- un malade avait un mélanome associant des métastases ganglionnaires et cutanées multiples a eu un traitement palliatif à base d'antalgique. Le malade décédait après intervalle non précisé.
- Un malade était suivi en même temps à Paris et à Agadir, avait un mélanome métastatique dont le primitif était inconnu, il a subi une chirurgie palliative au début associé à la Dacarbazine (cures de 1600 g/j). Il a eu une première récurrence sous cutanée axillaire après 6 mois, le malade a donc subi une exérèse de métastases sous cutanée avec curage ganglionnaire. Après 7 mois, une deuxième récurrence locale s'est apparue, le malade a bénéficié d'une exérèse avec reconstruction par un lambeau musculo-cutané. Après intervalle de 4mois, il y avait une

apparition de métastases pulmonaires 5 nodules mesurant 2mm à 25mm, d'où la décision de passage à une deuxième ligne de chimiothérapie à base de Muphoran 100mg/m<sup>2</sup> avec première cure d'attaque J1, J8 et J15 avec une bonne tolérance. Le malade a été décédé après intervalle de 5 ans du moment de diagnostic.

Au total, l'évolution des 15 malades suivis dans le secteur libéral a été marquée par :

- Le décès de 9 malades ;
- Trois malades ont été perdus de vue ;
- Trois malades ont été stables, sans récurrence ni métastases, après un recul de 2ans 7mois, 3ans et 8 ans respectivement.





*DISCUSSION*

## **I Epidémiologie**

### **1-Fréquence**

Selon les données de la littérature l'incidence de mélanome est en augmentation depuis ces 30 dernières années dans tous les pays développés.

Le mélanome représente au plan mondial 1,2% des cancers, avec 70000 nouveaux cas par an [1]. Il est plus fréquent dans les zones à proximité de l'équateur : l'incidence la plus élevée est observée en Australie et en Nouvelle Zélande : 40 cas pour 100000 habitants par an, alors que l'incidence est faible dans la Chine, l'Inde, le Japon et le Singapour (<0,5 par 100000 habitants par an) [2] et [3]. Les mélanomes sont assez rares dans la race noire. Au Brésil, environ 6000 nouveaux cas de mélanome cutané sont diagnostiqués chaque année [4].

En Europe l'incidence est de 5 à 15 nouveaux cas pour 100.000 habitants par an. L'incidence diminue du Nord vers le Sud avec 15 nouveaux cas pour 100.000 habitants par an en Scandinavie et 5 à 7 nouveaux cas pour 100.000 habitants par an au pourtour de la Méditerranée [1].

En 2000, on estimait à 7231 le nombre de cas de mélanomes cutanés invasifs diagnostiqués en France, dont 9,5 pour 100 000 personnes par années chez les femmes et 7,6 chez les hommes [5].

En Suisse, on estime actuellement à environ 1200 par année le nombre de nouveaux cas de mélanome cutané, avec une tendance à la hausse (Incidence: 12-15/100000/année) [6].

Aux Etats Unis d'Amérique, le mélanome présente un taux d'incidence de 22,3 cas pour 100.000 habitants par an, le nombre de cas diagnostiqué en 2007 était 56940 nouveaux cas [7].

En Afrique du Sud, la fréquence varie entre 0,5 et 1,8 cas par an et pour 100 000 habitants chez les Noirs contre 4,4 à 6,2 pour 100 000 habitants par an chez les Blancs [8].

Au Maroc, comme dans l'ensemble des pays du Maghreb et d'Afrique, la fréquence du mélanome reste relativement faible. Son incidence est estimée à 0,048 par 100 000 habitants et par an [9], selon une étude publiée en 2004, 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 2002 [10].

Une autre étude effectuée au CHU Ibn Sina de Rabat entre l'année 1994 et 2004 rapporte un taux annuel moyen de 2,3 cas par an avec une nette augmentation de l'incidence du mélanome au cours de ces dernières années [11].

Une étude similaire a été faite à Marrakech, réalisée à partir d'une série de 50 cas de mélanome cutané recrutés sur une période de 11 ans s'étalant entre janvier 1996 et décembre 2006, le taux annuel moyen était de 4,5 cas par an [12].

Dans notre série, le taux annuel moyen était de 7,37 cas par an. On a noté une augmentation du nombre des cas de mélanome puisque plus de 54% de nos cas ont été enregistrés aux cours des quatre dernières années.

## **2- Répartition selon le sexe**

Une prédominance féminine 53% était observée dans notre série, ce qui est similaire aux séries occidentales et à l'étude de Rabat. Ceci est dû probablement à l'exposition solaire accrue et à la modification des habitudes vestimentaires de la population féminine et à la participation de la femme dans la vie active.

Pourtant, cela ne concorde pas avec les études marocaines faites à Marrakech et à Casablanca, où le sexe masculin était le plus prépondérant (Tableau XV).

**Tableau XV : répartition des cas de mélanome en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature.**

L'auteur	Le sexe (pourcentage %)	
	Masculin	Féminin
Mathieu [14] Australie 1989-1998	57,94	42,05
Halna [5] France 2004	42	58
Bennouna-Biaz [9] Maroc 1973-1994	61	39
E.Richting [15] l'Autriche	43	57
Stefano Rosso [7] Italie 1986-2005	28,46	71,53
Vasilki Nicolaou [16] L'Europe du Sud 1996-2004	52,2	47,8
Marrakech [12] 1996-2006	60	40
Hassam B Rabat 1994-2004 [11]	43,47	56,52
K. Zouhair Casablanca 1984-2001 [10]	52,70	47,30
Nelson Marcos Ferrari Júnior [17] Brésil 1993-2006	41,2	58,8
Beatriz Pérez-Gómez SUÈDE [13]	63,2	36,8
<b>Notre étude</b>	<b>47</b>	<b>53</b>

### 3- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de survenue du mélanome de nos malades (56 ans) concorde avec celui des séries marocaines : Rabat (56 ans) et Casablanca (55ans) ainsi qu'avec les séries occidentales, alors qu'il est inférieur à l'âge moyen retrouvé dans la série de Marrakech (62 ans) (Tableau XVI).

**Tableau XVI: âge moyen de survenue de mélanome dans les différentes séries de la littérature**

<b>Auteurs</b>	<b>Age moyen de survenue de mélanome</b>
Stefano Rosso [7] Italie 1986-2005	56
Zouhair [18] Casablanca 1984-2002	55
Vasilki Nicolaou [16] L'Europe du Sud 1996-2004	56,5
Mathieu [14] Australie 1989-1998	59,5
Marrakech [12] 1996-2006	62
HASSAM B [11] Rabat 1994-2004	56
Nelson Marcos Ferrari Júnior Brésil (2008)[17]	58,9
<b>Notre étude</b>	<b>56</b>

## 5- Topographie

Le maximum des cas de mélanome dans notre série siégeait au niveau du membre inférieur avec 36 cas soit 61% avec une atteinte élective plantaire qui constituait 37,28%, ceci étant identique aux études maghrébines et africaines qui peuvent être en rapport avec les microtraumatismes répétés et la marche pieds nus fréquente dans ces régions (Tableau XVII).

**Tableau XVII : Pourcentage de mélanome à localisation plantaire selon les données de littérature.**

<b>Auteur</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
F. Bennouna Biaz Maroc 1998 [9]	49,3
Zeghlaoui Tunisie 1993	70
Boudghène–Stambouli Algérie 1997	50
M.O.A Smaila Nigeria 2006 [20]	80
Pitche Togo 1996 [54]	63,5
Eduardo NAGORE Espagne (Valence) 2008 [22]	8,5
Marrakech 1996–2006 [12]	42
K. Zouhair [18] Casablanca 1984 - 2002	53,6
Nelson Marcos Ferrari Júnior Brazil 2008 [17]	23,9
<b>Notre étude</b>	<b>37,28</b>

## **II Les facteurs de risque :**

### **1- Facteurs intrinsèques :**

#### **1-1 Association naevus et mélanome :**

Le terme de naevus désigne toute hyperplasie circonscrite bénigne de mélanocytes dans la peau.

La présence des naevus constitue un risque accru pour le développement de mélanome. Le nombre de naevus semble être plus important que la taille. Ainsi, la présence de plus de 100 naevus bénins chez l'adulte ou plus de 50 naevus cliniquement bénins chez l'enfant augmente le risque de mélanome.

Les types de naevus susceptibles de dégénérer en mélanome sont :

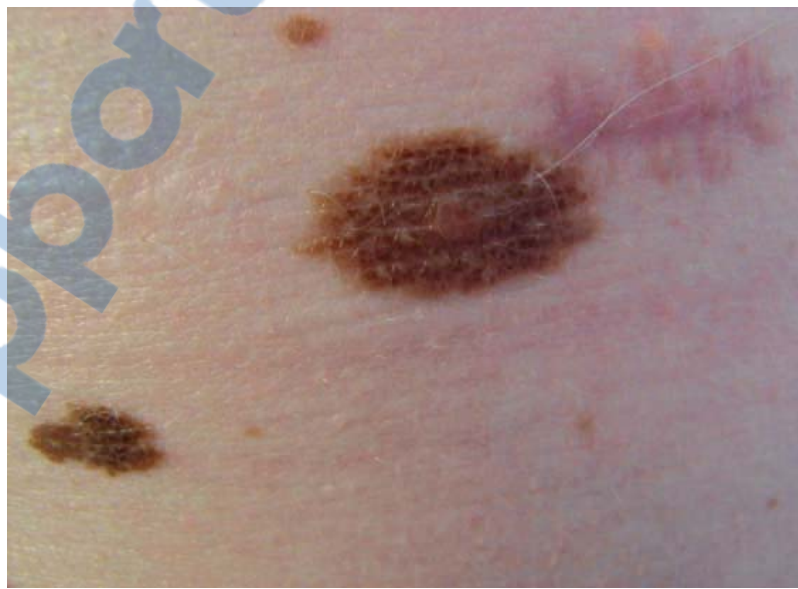
➤ **Le naevus atypique (Photo 9)**

La définition du naevus atypique la plus couramment admise est la présence d'une composante maculeuse associée à 3 critères parmi les suivants : bord mal défini, diamètre de 5mm ou plus, couleurs multiples, contour irrégulier et érythème [3].

Histologiquement, il s'agit d'un naevus jonctionnel avec une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse associée à des atypies nucléaires. Il se distingue donc des autres naevus par ses atypies architecturales et cytologiques et sa réaction stromale [2].

L'existence de naevus atypique est corrélée à une augmentation du risque de mélanome, ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de naevus atypique et/ou d'antécédents de mélanome familial ou personnel [2].

Le nombre de naevus atypique a été associé à l'incidence de mélanome, plus le nombre de naevus est important plus le risque de mélanome est accrue [23]. Ainsi Une méta-analyse d'études d'observation a constaté qu'un individu qui a plus de 100 naevus ou plus de deux naevus atypiques a un risque multiplié par 20 pour développer un mélanome.



**Photo 9** : naevus atypique avec diamètre de plus de 5 mm et bords irréguliers. [24]

➤ **Le syndrome des naevus atypiques (Photo 10) :**

Le syndrome du nævus atypique est souvent familial. La présence de nævus atypiques permet d'identifier, dans les familles de mélanomes, les sujets à haut risque (risque proche de 100 %) [2].

Le syndrome des naevus atypiques, reprend les notions de naevus en nombre élevé associés à des naevus atypiques multiples. Ces naevus se développent dans des endroits inhabituels tels le scalp, les fesses et le dos des pieds. Ce syndrome peut être soit isolé, soit familial. On parle alors de FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) lorsque deux membres ou plus de la même famille ont présenté un mélanome dans le cadre d'un syndrome des naevus atypiques familial. Le syndrome des naevus atypiques représente 5% à 16% des patients atteints de mélanome [3].



**Photo 10 : Syndrome de Naevus dysplasique. [24]**



➤ **Les nævus congénitaux de grande taille (Photo 11)**

Les nævus congénitaux géants (dont la taille excède 20cm) peuvent intéresser une grande partie du corps avec une tendance à la distribution métamérique et plus souvent dorsale. Progressivement leur surface peut devenir irrégulière avec une hypertrichose et une pigmentation foncée plus ou moins homogène.

Il s'agit d'un nævus pigmentaire présent dès la naissance. Sa fréquence est estimée entre 1/200 000 et 1/500 000 naissances chez les sujets d'ethnie blanche. Le risque de transformation en mélanome survenant avant l'âge de dix ans dans la majorité des cas d'autant plus important que la surface est grande [25].

Le diagnostic de mélanome est toujours difficile à affirmer chez un nourrisson en l'absence de métastases et les critères histologiques d'un tel diagnostic sont discutés. Une exérèse chirurgicale précoce des nævus géants congénitaux est souhaitable car la taille du nævus est alors plus réduite et la mobilisation cutanée plus facile à cet âge [26].

Le risque de dégénérescence d'un nævus congénital en un mélanome est approximativement de 0,7% [17].

Cette transformation survient le plus souvent chez l'enfant de moins de 5 ans (60 %), plus rarement à l'adolescence (10 %) et à l'âge adulte (30 %) [3].

Ce risque est proportionnel à la surface de la lésion [3]. Ainsi Une revue récente de la littérature, à propos d'une série d'au moins 20 patients pour un total de 6571 cas de nævus congénitaux entre 1966 et 2005, a conclu que le risque de la dégénérescence complète d'un nævus congénital en mélanome était 0.7 % et ce risque est à 3.1 % pour des nævus avec un diamètre supérieur à 40cm. Le risque étant plus important pour les nævus congénitaux géants siégeant au niveau du tronc et dont le diamètre est > 40cm [27].



**Photo 11 : Naevus géant du tronc [25].**

Dans notre série, on a retrouvé 13,35 % cas de mélanome sur naevus préexistant, ce taux est supérieur à celui retrouvé à Marrakech qui est de 8,33% (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII: Pourcentage de mélanome sur naevus préexistant selon les études.**

<b>Série</b>	<b>Pourcentage %</b>
F. Bennouna-Biaz Maroc 1998 [9]	18
B. Hassam Rabat 1994-2004 [11]	26
Konstantinos Lasithiotakis Grèce 2006 [21]	72,4
Marrakech 1996-2006 [12]	8,33
K Zouhair Casablanca 1984 - 2002 [18]	1,21
<b>Notre série</b>	<b>13,35</b>

### 1-2 **Facteur héréditaire :**

Le mélanome familial est défini par la survenue d'au moins 2 mélanomes sur 3 générations [35].

Il existe une prédisposition familiale pour environ 5 à 10 % des patients atteints de mélanome [3], une étude a montré que l'histoire de famille de mélanome cutané a augmenté le risque du mélanome cutané par un facteur de 3 à 4 [35].

Ces patients développent, en moyenne, le mélanome plus précocement et ont un risque plus élevé de mélanomes multiples. Vingt pour cent de ces familles ont une mutation germinale du gène CDKN2A (gène suppresseur de tumeur qui permet la synthèse de la protéine p16 contrôlant un point clé du cycle cellulaire) [3].

Deux gènes de prédisposition sont connus : CDKN2A ou p16 et CDK4, mais on ne retrouve des mutations de ces gènes que dans 10 à 20% des cas familiaux, il existe donc d'autres gènes de prédisposition, encore inconnus. Il n'y a pas de différence entre les mélanomes familiaux et les mélanomes sporadiques en dehors du fait qu'ils peuvent apparaître plus précocement et être volontiers multiples [24].

Dans quelques familles avec le mélanome, le risque d'avoir d'autres cancers comme le cancer du pancréas, de cerveau et le cancer de sein est augmenté [24].

Dans notre série, un seul cas de mélanome familial a été retrouvé soit 1,69% concordant avec les séries marocaines, ainsi un seul cas était recensé dans l'étude de Bennouna Biaz et 2 cas ont été retrouvés dans la série de Casablanca (Tableau XIX).

**Tableau XIX : Pourcentage de mélanome familial selon la littérature.**

<b>Auteurs</b>	<b>Pourcentage %</b>
K Zouhair [18] Casablanca 1984 - 2002 [18]	2,43
F Bennouna Biaz Maroc 1998 [9]	0,34
C Fortes Rome Italie 2001-2003[91]	5
<b>Notre étude</b>	<b>1,69</b>

### **1-3 Facteur immunitaire :**

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (en attente de greffe rénale, traités par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques, atteints de maladie de Hodgkin). Ces malades doivent être régulièrement surveillés [2].

### **1-4 Facteur hormonal :**

Contrairement à une idée largement répandue, une étude récente portant sur 412 femmes a démontré que la grossesse n'augmente pas le risque de mélanome [22].

Quelques études ont démontré qu'à Breslow égal, le pronostic est le même chez la femme enceinte que chez la femme «non enceinte» [3]. En outre il a été démontré qu'il n'existe pas d'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de mélanome [2].

Par ailleurs, une méta-analyse faite sur 5000 participantes a montré que le risque du mélanome n'a pas été affecté ni par la grossesse, la contraception orale, ou le remplacement d'hormone [22].

### **1-5 Le mélanome chez le greffé d'organes :**

Les patients transplantés ont 2 à 5 fois plus de risque de développer un mélanome [6]. Le mélanome se développe généralement sur un naevus dans un délai moyen de 63 mois par rapport au moment de la greffe. Ces mélanomes n'ont pas un pronostic péjoré [22].

### **1-6 Mélanome et xeroderma pigmentosum :**

Certaines maladies génétiques rares prédisposent au mélanome. La principale d'entre elles est le xeroderma pigmentosum où les patients développent aussi bien des carcinomes que des mélanomes très précocement [3].

Il s'agit d'une génodermatose de transmission autosomique récessive, liée à un défaut de réparation de l'ADN des cellules cutanées exposées aux ultraviolets. C'est une maladie fréquente

au Maghreb et au Moyen Orient, en raison de la fréquence des mariages consanguins dans ces sociétés, à titre d'exemple : la Tunisie compte 1 cas/10 000 habitants contre seulement 1 cas/10 000 000 en Europe [37].

Au Maroc, Selon l'étude de S. El Mesbahi du CHU IBN Rochd, le mélanome survenant sur xeroderma pigmentosum représente 4,4% [40], dans l'étude de Bennouna - Biaz, le mélanome survenant sur un terrain de XP représente 1,2% des cas [9] et en Tunisie Fazaa et al. ont retrouvé 28 % des mélanomes sur XP [39].

Dans notre série, aucun cas de mélanome sur XP n'a été retrouvé.

## **2-Facteurs extrinsèques :**

### **2-1 Rôle des ultraviolets**

Plusieurs recherches ont démontré que l'exposition aux rayons solaires augmente le risque de mélanome [30] [31], ainsi la plus forte incidence du mélanome est observée dans les pays à fort ensoleillement où il touche principalement les Blancs (Australie, Israël, Afrique du Sud) [2].

Il existe surtout une corrélation entre une exposition solaire intense et intermittente et la survenue de mélanome. En effet, l'exposition intermittente à de fortes doses d'UV, et en particulier celle responsable de la survenue de coups de soleil dans l'enfance, conférerait un risque accru de mélanome, contrairement à une exposition continue sur une longue période, même si la dose reçue est plus élevée [2].

Les antécédents de coups de soleil seraient d'avantage un des facteurs de prédisposition qu'un facteur de risque en soi. La couleur des yeux, des cheveux, la présence de lentigines, ces facteurs de risque ne sont pas indépendants, puisqu'ils sont intimement liés au phototype ainsi qu'à l'exposition solaire pour les lentigines [3].

Ainsi, le risque du mélanome est plus important chez les gens à phototype clair, particulièrement ceux avec une peau clair ou les cheveux roux qui attrapent facilement les coups de soleil et les éphélides, que les gens avec des teints plus sombres [25].

Le risque de mélanome est plus élevé chez les personnes ayant reçu de nombreux coups de soleil ou ayant des loisirs extérieurs fréquents ou encore faisant usage de cabines à ultraviolets.

Toutefois le rôle des expositions cumulatives n'est pas complètement écarté. Les mélanomes du sujet âgé, survenant en fin de vie sur les zones exposées au soleil en permanence (mélanome de Dubreuilh), semblent surtout liés aux expositions chroniques cumulatives.

Les mélanomes des paumes de mains, des plantes des pieds et des organes génitaux externes, certes rares, montrent que le facteur solaire n'est pas le seul facteur favorisant le mélanome [30].

### **III- Diagnostic clinique du mélanome :**

#### **1- Diagnostic clinique positif :**

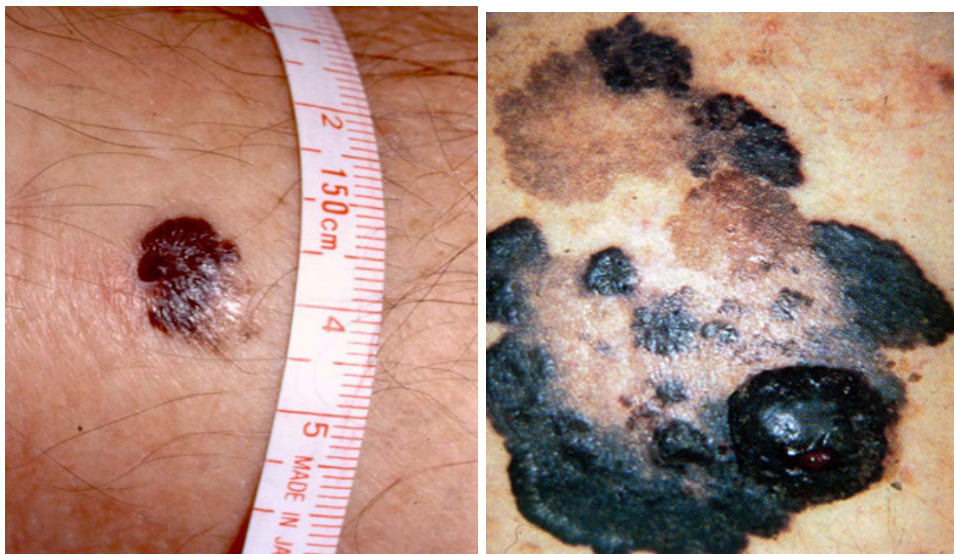
Un mélanome peut survenir de novo et se manifester par une macule pigmentée. Il peut aussi se développer sur un naevus préexistant.

Le diagnostic clinique du mélanome cutané repose essentiellement sur l'analyse sémiologique d'une lésion cutanée habituellement pigmentée et sur l'histoire de cette lésion, rapportée par le malade, selon la règle de l'ABCDE (Tableau XX) [2] [40] :

- **A** =asymétrie : désigne une lésion dont les deux moitiés séparées par un axe fictif ne sont pas superposables.
- **B** =irrégularité des bords : présence d'encoches ou de limites flous imprécises.
- **C** =couleur inhomogène : présence de plusieurs couleurs au sein de la même lésion allant du brun au rouge, au violet, au noir ou au blanc
- **D** =diamètre supérieur à 6mm est suspecte, mais il existe d'authentique mélanomes dont le diamètre est inférieur à cette limite.
- **E** = extension en surface ou évolution : critère dynamique de valeur primordial.

**Tableau XX: les critères ABCDE qui caractérisent les mélanomes.**

A- Asymétrie	
B- Bords irréguliers	Hétérogène : bleu noir, blanc bleu, rouge
C- Couleur	brique ou orangé, rose brillant.
D- Diamètre	Supérieur à 6mm.
E- Evolution	Apparition d'une lésion nouvelle ou modification d'une lésion déjà présente (augmentation de taille, changement de couleur, épaissement, prurit, picotement, ulcération, saignement).



**Photo 12 : Mélanome typique qui répond à la règle ABCD aire [22].**

Aucun des critères de la règle de l'ABCDE n'est spécifique, de même que leur association peut être trompeuse. Cependant, il y a des signes qui aident au diagnostic de mélanome : la coloration et l'évolution récente. Ces deux éléments sont fort prédictifs de la malignité.

D'autres auteurs utilisent d'autres méthodes pour diagnostiquer le mélanome :

- **la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow** qui prend en compte 3 critères majeurs (changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue, croissance d'une lésion nouvelle), 4 critères mineurs (plus grand diamètre  $\geq 7$ mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion) et donne une place prépondérante au concept d'évolution.

- **la méthode cognitive visuelle** qui est fondée sur un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » (une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient qui ont un aspect clinique homogène).

➤ **Rôle de dermatoscopie :**

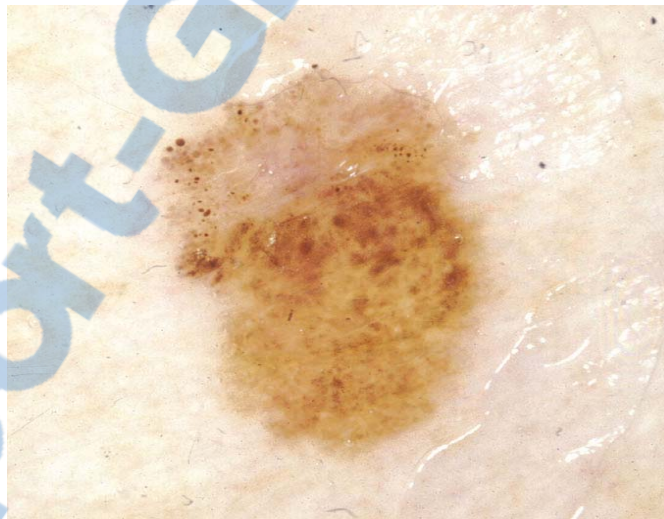
La dermatoscopie a augmenté la performance diagnostique à 91% [41] et (Photo 13 et 14).

Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage dont le rayonnement est absorbé ou réfléchi par la mélanine. Les lésions cutanées sont examinées à travers une goutte d'huile d'immersion, grâce à un système optique permettant un grossissement allant de  $\times 10$  à  $\times 80$  n'apportant cependant un bénéfice que lorsqu'elle est pratiquée avec expertise. Dans ces conditions, la sensibilité de la technique est bonne, mais n'atteint pas 100% (sensibilité=0,70–0,83) [8]. Elle augmente la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire [2].





**Photo 13 :** Tumeur pigmentaire de la face externe d'un bras remarquée lors d'un examen cutané général, chez une femme de 50 ans [41].



**Photo 14 :** Examen dermoscopique de la même lésion révélant une franche asymétrie ainsi que des globules de différentes tailles, irrégulièrement distribués [41].

Différentes méthodes et algorithmes ont été proposés afin de différencier le naevus bénin du mélanome :

- **La règle ABCD de Stolz**, les critères dermatoscopiques étudiés prédictifs de malignité sont l'Asymétrie de la lésion, la présence d'arrêts brutaux de la **B**ordure, un grand nombre de **C**ouleurs et de **D**ifférentes structures (réseau pigmenté, globules bruns, points noirs, stries radiaires, pseudopodes, zones sans structure).
- **La méthode de Menzies** : aspects négatifs (en cas de mélanome, aucun n'est trouvé): symétrie du réseau pigmentaire, présence d'une seule couleur; aspects positifs (au moins un seul est constaté): voile bleu blanc, globules périphériques sur un côté, réseau irrégulier, couleurs multiples.
- **La liste en 7 points d'Argenziano**, les trois critères majeurs sont la présence d'un réseau pigmenté atypique, d'aires bleu violacé et de structures vasculaires atypiques. Les cinq critères mineurs sont la présence d'un courant radiaire, d'une répartition irrégulière de points noirs ou de globules bruns, d'une répartition irrégulière de la pigmentation diffuse et enfin la présence de zones de régression ou de zones dépigmentées. Un score de deux points est attribué à chaque critère majeur et d'un point à chaque critère mineur
- **La très récente méthode CASH** (Color, Architecture, Symmetry, Homogeneity) [42].

## 2- Formes cliniques :

Tous les mélanomes sont développés aux dépens des mélanocytes mais ils peuvent être subdivisés en fonction de leur aspect clinique et histologique et leur mode d'évolution tumorale. Ceci permet de distinguer quatre formes anatomocliniques avec des particularités épidémiologiques et des pronostics différents.

### 2-1 Mélanome à extension superficielle (SSM) : (Photo 15)

C'est la forme la plus fréquente en occident [45]. Elle constitue 70 % des cas de mélanome et concerne plus spécialement des sujets âgés de 40 et 50 ans avec des sites de prédilection au niveau de la jambe pour la femme et du dos pour l'homme.

Particulièrement fréquente chez le phynotype clair, il naît soit de novo, soit sur lésion nævique préexistante. Cliniquement, il se présente au départ sous forme de tache pigmentée, brunâtre, de couleur hétérogène, discrètement surélevé, à bordure asymétrique irrégulière mais nette avec une extension périphérique pouvant atteindre plusieurs centimètre, tout en restant plane, ou pouvant donner lieu à l'appariation secondaire d'un nodule noir ou rose. On note parfois une pigmentation et une atrophie au centre traduisant une régression partielle.

Cette lésion évolue en deux temps : Une première phase de croissance horizontale offre une occasion propice pour le diagnostic précoce de la lésion basée sur la règle ABCDE. Ainsi ce type de mélanome est corrélé à un bon pronostic et une deuxième phase verticale ou d'envahissement [2].



Photo 15 : Mélanome type SSM [47]

Dans notre série, le mélanome à extension superficielle constituait 15,25% avec 9 cas, un taux bas par rapport aux autres études faites en Europe et aux USA (voir tableau XXI).

Tableau XXI: Pourcentage de mélanome type SSM.

Auteurs	Pourcentage
Vasilki L'Europe du Sud 1996-2004 [16]	43,6
Stefano Rosso Italie 1986-2005 [7]	52
Kosnstantinos Grèce 1999-2002 [21]	71
Eduardo Nagore Espagne 1983-2001 [22]	59,9
Rikardo Pollitt Californie 1998-1999 [46]	39
Bennouna Biaz Maroc 1998 [9]	18,5
Marrakech 1996-2006 [12]	6
<b>Notre étude</b>	<b>15,25</b>

#### 2-2 Mélanome nodulaire :( Photo 16)

Cette variété est deux fois plus fréquente chez les hommes, Il représente 15 à 30% des mélanomes [49] et s'observe surtout de novo, vers l'âge de 50 à 60 ans, avec prédilection au niveau du cou, de la tête et du tronc [48].

Il présente une progression d'emblée verticale de croissance rapide pour réaliser un nodule noir ou brun foncé assez homogène. Une ulcération ou un saignement peuvent exister témoignant de l'agressivité de la tumeur. Il faut souligner que certaines tumeurs sont achromiques ce qui rend difficile le diagnostic.

Une définition histopathologique est largement acceptée, le mélanome nodulaire ne passe jamais de l'étape de la tumeur in situ, d'où le risque de métastases même dans le début de la tumeur.

Dans notre étude, on a noté 10 cas de mélanome nodulaire ce qui constituait 16,94 % des cas, ce taux est proche de celui retrouvé dans les études Européenne mais légèrement bas par rapport à celui retrouvé dans les séries du Rabat et Casablanca ( Tableau XXII).

**Tableau XXII : Pourcentage de mélanome nodulaire dans les différentes séries de la littérature.**

<b>Auteurs</b>	<b>pourcentage</b>
Vazilki L'Europe du Sud 1996-2004 [16]	38,5
Stefano Rosso Italie 1986-2005 [7]	16
Konstantinos Grèce 1999-2002 [21]	13,8
Eduardo Nagore Espagne 1983-2001 [22]	17,6
Benouna Biaz Maroc 1998 [9]	56
Hssam. B Rabat 1994-2004 [11]	39
Zouhair Casablanca 1984 - 2002 [18]	68
Marrakech 1996-2006 [12]	20
<b>Notre étude</b>	<b>16,94</b>



**Photo 16 : Mélanome nodulaire [50]**

**2-3 Lentigo malin : (Photo 17)**

Il représente 4 à 15% des mélanomes, sa fréquence augmente avec l'âge, avec un âge moyen de 65 ans et une légère prédominance féminine [51].

Cette variété se développe d'habitude sur les zones photo exposées de la tête et du cou, avec une prédilection pour la joue [51].

Cliniquement il se présente sous forme d'une macule de couleur marron, souvent claire, de bordure irrégulière.

Le développement d'une papule ou d'un nodule ou le changement de couleurs au cours de lentigo malin, peut annoncer l'invasion dermique et l'évolution vers le mélanome invasif [51].

L'évolutivité de ces mélanomes est lente mais, à épaisseur égale, son pronostic est identique à celui des autres types de mélanome [2].

Dans notre série, aucun cas de lentigo malin n'a été retrouvé, son incidence est variable selon les études (Tableau XXIII).

Tableau XXIII: Pourcentage de lentigo malin dans les différentes séries de la littérature.

Auteurs	pourcentage
Vazilki L'Europe du Sud 1996–2004 [16]	9,4
Stefano Rosso Italie 1986–2005 [7]	10,35
Kosnstantinos Grèce 1999–2002 [21]	39
Eduardo Nagore Espagne 1983–2001 [22]	13,6
Rikardo Pollitt Californie 1998–1999 [46]	18
Bennouna-Biaz Maroc 1998 [9]	5,6
Marrakech 1996–2006 [12]	2
Mark A. Hurt Sud de Texas [19]	56



Photo 17 : Lentigo malin [42]

2-4 Mélanome acro-lentigineux : (PHOTO 18)

Il ne représente que 4 à 10 % de mélanomes cutanés dans des populations blanches mais il est beaucoup plus fréquent chez les noirs et les Asiatiques [53].



Ce type de mélanome est plus fréquent dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, il a été nommé acral à cause de sa prédilection pour les parties distales du corps, particulièrement les zones palmo-plantaires, le lit et le pourtour unguéal.

Au stade de début, il s'agit soit d'une tâche pigmentée, plane, mal limitée, soit d'une lésion achromique rosée et ulcérée, des nodules peuvent apparaître plus tard et former une tumeur exophytique .

Le mélanome acrolentigineux est une tumeur cutanée très agressive, qui a une prédilection pour la surface des plantes et des paumes et l'ongle. Cette catégorie a un potentiel métastatique élevé surtout au niveau du système nerveux central, du foie, des poumons, l'os et des ganglions lymphatiques.

La présentation clinique initiale trompeuse et la localisation acrale surtout au niveau des pieds expliquent le retard du diagnostic et donc un mauvais pronostic [53].

Dans notre série, le mélanome acrolentigineux constituait la forme la plus fréquente de mélanome avec un taux de 50,84% concordant avec le taux retrouvé dans la série de Marrakech (52%). Cependant, ce pourcentage est très élevé par rapport à celui retrouvé dans l'étude faite par Bennouna-Biaz (19,9%) et les séries occidentales (Tableau XXVII).

**Tableau XXIV : Pourcentage de mélanome acro-lentigineux .**

<b>Auteurs</b>	<b>pourcentage</b>
Vazilki L'Europe du Sud 1996-2004 [16]	4,4
Stefano Rosso Italie 1986-2005 [7]	5,17
Kosnstavtinos Grèce 1999-2002 [49]	22
Eduardo Nagore Espagne 1983-2001 [22]	5,3
Marrakech 1996-2006[12]	52
Bennouna-Biaz [9] Maroc 1973-1994	19,9
<b>Notre étude</b>	<b>50,84</b>





**Photo 18 : Mélanome acrolentigineux [53]**

Au terme de ce bref aperçu de la littérature, le tableau XXV fait une comparaison des différentes séries de mélanome selon le type anatomopathologique.

**Tableau XXV : Répartition de mélanome selon le type anatomopathologique dans la littérature.**

<b>Auteurs</b>	<b>SSM (%)</b>	<b>Mélanome nodulaire (%)</b>	<b>Lentigo malin (%)</b>	<b>Acrolentigineux (%)</b>
Vasilki L'Europe du Sud 1996–2004 [16]	43,6	38,5	9,4	4,4
Stefano Rosso Italie 1986–2005 [7]	52	16	10,35	5,17
Kosnstantinos Grèce 1999–2002 [21]	71	13,8	39	22
Eduardo Nagore Espagne 1983–2001 [22]	59,9	17,6	13,6	5,3
Bennouna Biaz Maroc 1998 [9]	18,5	56	5,6	19,9
Marrakech 1996–2006 [12]	6	20	2	52
Hassam Rabat 1994–2004 [11]	–	39	–	–
k. Zouhair Casablanca 1984 – 2002 [18]	–	68	–	–
<b>Notre étude</b>	<b>15,25</b>	<b>16,94</b>	<b>0</b>	<b>50,84</b>

#### **2-5 Mélanome métastatique de primitif inconnu :**

Il s'agit de la découverte de métastase d'un mélanome sans tumeur primitive cutanée identifiée. Son taux diffère selon les séries, Laveau et al rapportent un chiffre de 2,94% [56].

Le caractère métastatique est évoqué cliniquement et confirmé par l'histologie.

Le mélanome primitif peut être soit un mélanome cutané non diagnostiqué qui a été détruit sans examen anatomopathologique (cryothérapie, électrocoagulation), soit un mélanome ayant spontanément régressé ou encore un mélanome muqueux non détecté [2].

La recherche d'un mélanome primitif doit être orientée par la clinique et doit comprendre un examen cutané complet (oto-rhino-laryngologique, ophtalmologique et génito-urinaire) éventuellement associé à des investigations paracliniques selon les signes d'appel [54].

Dans notre étude, trois cas de mélanome métastatique de primitif inconnu ont été notés.

#### **2-6 Mélanome de l'enfant :**

Le mélanome chez l'enfant est exceptionnel, ainsi les mélanomes survenant avant l'âge de 20 ans représentent 1 à 4% de tous les mélanomes, et ceux diagnostiqués avant la puberté représentent 0,3 à 0,4%. En Australie, 8 enfants par million sont affectés. En Europe, les taux d'incidence sont les plus hauts dans les îles britanniques excédant ceux aux Etats-Unis ou l'incidence de mélanome en pré-puberté est 1.4 % par an.

Les mélanomes de l'enfant et de l'adolescent peuvent également être observés au cours du xeroderma pigmentosum ou d'un état d'immunodépression (immunodéficiences génétiques, néoplasie, chimiothérapie, transplantation d'organes, infection par le virus d'immunodéficiences humaine) radiation ou dans le cadre d'un mélanome familial [2] [55].

L'aspect clinique du mélanome chez l'enfant est similaire à celui de l'adulte, il peut être achromique et confondu avec une verrue ou un histiocytome. L'examen anatomopathologique est difficile, car le principal diagnostic différentiel est le nævus de Spitz, mais il existe des formes « spitzoïdes » qui doivent inciter à la prudence et à proposer un traitement et une surveillance identiques à ceux d'un mélanome.

Dans notre étude, trois cas de mélanome ont été enregistrés avant l'âge de 20 ans ; tous de sexe féminin ; dont un cas de mélanome sur naevus congénital.

#### 2-7 Mélanome achromique (Photo 19)

Le mélanome achromique représente 1,8 à 8,1 % des mélanomes cutanés [86]. Il survient chez le sujet âgé, avec un âge moyen de survenue entre 47 à 62 ans, sans prédominance de sexe [2].

Le mélanome achromique siège plus fréquemment au niveau des extrémités, et plus particulièrement sous l'ongle [56].

Cliniquement le mélanome achromique peut prendre l'aspect d'une macule érythémateuse à bords irréguliers mimant l'eczéma, d'une papule mimant un carcinome basocellulaire ou une maladie de Bowen. Il a été rapporté des cas de mélanome à l'aspect de kérato-acanthome et de carcinome de Merkel. Il est décrit des cas de mélanome prenant l'aspect de plaques érythémateuses indurées ou de nodules sous-cutanés, de granulome pyogénique ou d'hémangiome [56].

Le diagnostic histologique du mélanome est souvent évident. Cependant l'aspect histologique peut simuler d'autres lésions. Il peut prendre l'aspect d'un fibroxanthome atypique ou histiocytome malin fibreux, d'un schwannome malin ou d'un carcinome à cellule squameuse.

L'absence de pigmentation d'un mélanome peut être responsable d'un retard diagnostique influençant de façon péjorative l'évolution de la maladie. Le pronostic des mélanomes achromiques est identique aux mélanomes pigmentés [2].

Dans notre étude, le mélanome achromique constitue 22,03 %.



**Photo 19 : mélanome achromique [56].**

#### **2-8 Mélanome desmoplastique :**

Il s'agit d'une forme rare de mélanome dont la première description a été réalisée en 1971 par Conley et al [58], il constitue 1% de tous les mélanomes, dont 75 % siègent au niveau de la tête et du cou.

Il survient surtout chez des sujets âgés ou d'âge moyen mais il peut également se développer sur le tronc, les extrémités ou les muqueuses. La tumeur apparaît généralement sur une peau sénile endommagée par une exposition solaire prolongée [2].

La présentation clinique de mélanomes desmoplastique est unique, ces tumeurs ne répondent pas généralement aux critères ABCDE qui caractérisent les mélanomes, et ils sont souvent trouvés similaires au lentigo malin.

Les mélanomes desmoplastiques ont tendance à être localement agressives et très infiltratives. Par conséquent, ils sont fréquemment associés à une atteinte des nerfs crâniens et la base de crâne.

#### **2-9 Le mélanome unguéal ou sous unguéal :( Photo 20)**

Ce type de mélanome appartient au groupe des mélanomes acrolentigineux [2], le mélanome sous unguéal constitue 2 à 3 % de tous les mélanome. Il se localise préférentiellement dans le gros orteil ou dans le pouce. Il peut être aussi localisé dans la matrice ou dans la tablette unguéale [58].

Il s'agit le plus souvent du diagnostic d'une pigmentation longitudinale ou mélanonychie souvent large et irrégulière, qui pose souvent le diagnostic différentiel avec un hématome.

Le mélanome peut se présenter sous l'aspect d'une fissure longitudinale évolutive, d'une lésion ulcérée ou surinfectée, ou même d'une dystrophie unguéale notamment au cours des stades avancées.

Cependant certains critères orientent le diagnostic vers la nature maligne, tels la largeur d'une bande unguéale de plus de 5mm, les bandes multiples sur un même ongle, l'existence d'une pigmentation du replis sus unguéal (signe de Hutchinson) et surtout l'extension progressive de la bande.

Devant cette bande pigmentée, seule la biopsie unguéale permet de porter avec certitude le diagnostic de mélanome [2].

Dans notre étude, un seul cas de mélanome unguéal a été recensé.

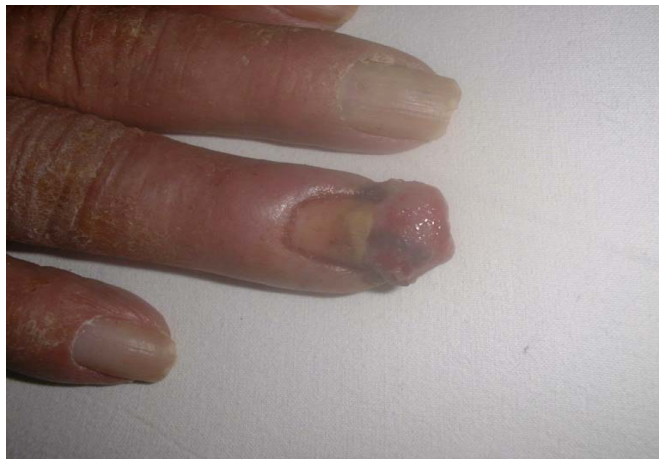


Photo 20: mélanome unguéal [58].

## **IV- Histopathologie :**

Au stade de tumeur primitive, le diagnostic de malignité repose sur l'examen anatomopathologique. L'histopathologiste doit avoir à sa disposition des renseignements cliniques précis comportant l'âge du patient, le sexe, le siège de la lésion, l'ancienneté et l'aspect de la tumeur et ses modalités de progression. Ainsi, la qualité du compte rendu anatomopathologique dépend en partie de la qualité des informations fournies à l'histopathologiste.

### **1- Conditions techniques de l'examen :**

Pour obtenir des informations sur la nature histologique de la tumeur, il faut faire une exérèse complète de la totalité de la lésion suspecte et de la soumettre à un examen histopathologique conventionnel [2].

La simple biopsie partielle ne peut être réalisée qu'exceptionnellement si la lésion est de grande taille et que l'excision représente un acte chirurgical majeur. Dans ce cas, elle sera faite sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse. Ce geste n'influence pas défavorablement le pronostic si l'acte thérapeutique est fait rapidement.

La biopsie, chaque fois que possible, devrait être préférée à la biopsie partielle d'une lésion suspecte car dans la plupart des cas la biopsie partielle ne permet pas d'évaluation complète et adéquate de toutes les caractéristiques histologiques et écarte ainsi le diagnostic [61].

Les marges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées à l'encre, de préférence avant la fixation [2]. La pièce est ensuite sectionnée en tranches verticales avec des plans de coupe de 2mm.

Cette façon de débiter permet d'avoir les informations les plus pertinentes sur la tumeur. Le prélèvement doit être immergé rapidement dans le flacon de fixateur [59].

La lecture de la lame se fait sur des coupes histologiques standards en coloration usuelle de type hématoxyline/ Eosine. Pour les lésions de petites tailles de moins de 5mm, un plan de coupe passant par le centre de la lésion peut suffire. Pour les lésions de taille supérieure, plusieurs plans de coupe sont nécessaires.

L'immuno histochimie trouve son indication surtout en cas de difficulté à déterminer la nature mélanocytaire. La microscopie électronique demande des fixateurs adaptés.

## **2- La nature mélanocytaire :**

Le mélanome résulte principalement de l'accumulation des mutations dans les gènes qui joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose [60].

Il s'agit d'une prolifération maligne des mélanocytes présents le long de la jonction dermo-épidermique, ou moins fréquemment des mélanocytes des naevi pigmentaire. Les cellules mélanocytaires du mélanome apparaissent sous forme de grosses cellules à cytoplasme de très fines granulations de mélanine donnant un aspect fumé.

La démonstration du pigment mélanique intracellulaire est très utile pour la reconnaissance de la nature mélanocytaire de la tumeur, ce qui est très difficile à préciser dans le cas des mélanomes achromiques.

Dans ce cas, on peut s'aider de la coloration argentique, de l'immunomarquage par la protéine S100 et surtout par l'anticorps monoclonal HMB45 (plus spécifique) qui permettront de préciser la nature mélanocytaire de la tumeur.

Dans notre étude l'examen histologique a montré la présence de pigment mélanique dans les cellules tumorales dans 58 cas soit 99%. Alors que la confirmation de diagnostic de mélanome a nécessité une étude des marqueurs immuno-histochimique (HMB, PS100) pour un seul malade soit 1% des cas.

### **3. Critères du diagnostic de malignité**

Affirmer la malignité dépend de deux types de critères :

#### **3-1 Critères architecturaux :**

La plupart des mélanomes peuvent être distingués de naevus bénins en utilisant les critères morphologiques comme l'asymétrie des limites latérales, epidermotropisme pagétoïde allant au delà des limites dermiques, la présence de polymorphisme cellulaire, l'absence de maturation des cellules vers la profondeur du derme [60], ainsi que l'invasion des couches superficielles du stratum malpighien et la présence d'éventuels embols vasculaires ou extension neurotrope [2].

#### **3-2 Critères cytologiques :**

Constituent les éléments les moins importants : atypie cellulaire, polymorphisme cellulaire et présence de mitose.

La notion d'atypie cellulaire est subjective, les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes.

Les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme. Les mélanomes à cellules ballonisées sont rares. La présence de mitoses est significative, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

En cas de doute, les immunomarquages par l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme l'anti-proteine S100 ou mieux encore l'anti-HMB45 ou l'anti-Ki67 servent pour différencier le mélanome des autres tumeurs.

### **4-Histopronostic**

Après avoir posé le diagnostic histologique de mélanome, il est essentiel de préciser les marqueurs histopronostiques qui sont de première importance.



#### **4-1 Indice de Breslow :**

En 1970 Breslow a établi une corrélation entre l'épaisseur de la tumeur et le pronostic de mélanome, il s'agit du principal marqueur pronostic dans le mélanome [60] qui permet la mesure directe de l'épaisseur tumorale à l'aide d'un micromètre oculaire, au niveau de la zone la plus épaisse de la couche granuleuse de l'épiderme.

Il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie [2].

Dans notre série, l'indice de Breslow n'a été précisé que dans 41 cas. Ainsi, il était supérieur à 4mm dans 35 cas soit 59%.

#### **4-2 Niveau de Clark :**

En 1969 Clark et Al. ont défini cinq niveaux d'invasion de mélanome dans la peau, ce facteur pronostic permet de déterminer le degré d'invasion tumorale à travers les différentes couches de la peau ainsi on distingue [2] :

- Niveau I : Intraépidermique
- Niveau II : Envahissement discontinu du derme papillaire
- Niveau III : Invasion de la totalité du derme papillaire
- Niveau IV : Envahissement du derme réticulaire
- Niveau V : Invasion de l'hypoderme (schéma)

Le niveau de Clark constitue un élément pronostic très important, ainsi le risque de décès au cours du mélanome est fortement lié à l'augmentation du niveau de Clark [61].

D'autres études, cependant, ont démontré que la signification pronostique des niveaux de Clark n'est pas aussi puissante que le degré de Breslow, ainsi le niveau de Clark est significatif seulement pour les tumeurs dont l'épaisseur est moins de 1mm [61].

Dans notre étude, 30,5% des cas avaient un niveau IV alors que 18, 64% avaient un niveau V.

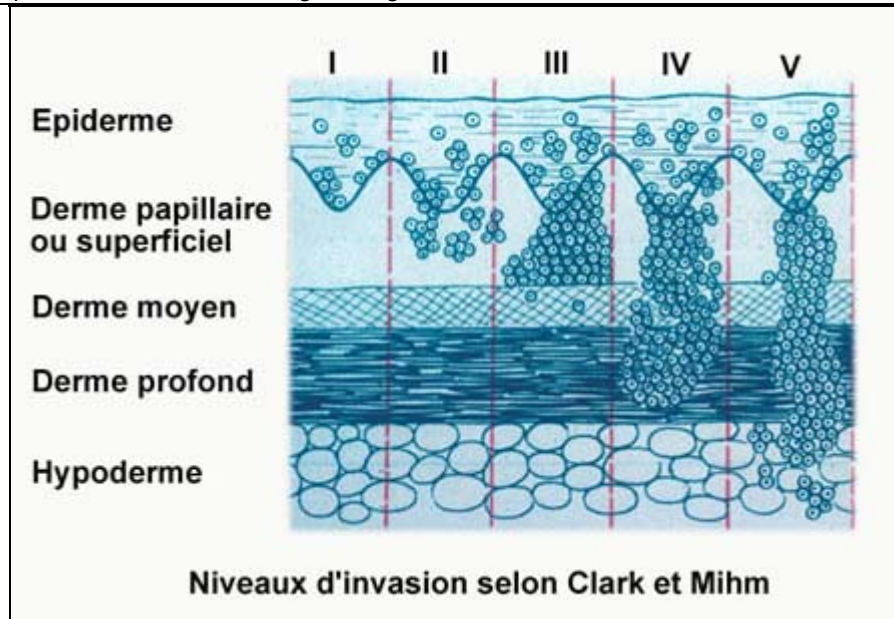


Figure 11 : Niveau d'invasion selon le niveau de Clark [40].

#### 4-3 Ulcération :

Définie histologiquement par une destruction d'épiderme par des cellules tumorales [59], la présence de l'ulcération est due à l'ischémie secondaire à la croissance rapide de la tumeur, ainsi la présence de l'ulcération est un élément péjoratif [62].

Dans notre étude, l'ulcération au niveau de la tumeur a été retrouvée dans 27 cas soit 45,74%.

#### 4-4 Régression :

La régression histologique est un facteur pronostique difficile à évaluer car sa définition varie selon les études. Elle peut être classée comme faible, moyenne ou importante. Toutefois, elle correspond à des critères histologiques bien définis : dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, angiogenèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique [2].

Un certain nombre d'études ont montré que la régression est un faible facteur pronostique particulièrement pour des mélanomes minces [61].

Dans notre étude, la régression des cellules tumorales a été notée dans 15 cas soit 25%.

## **V- Bilan d'extension**

### **1- Clinique :**

L'interrogatoire recherche des éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que les douleurs osseuses, les céphalées....

un examen clinique complet est effectué en commençant par l'examen de l'ensemble du tégument y compris le cuir chevelu et les muqueuses, l'examen des aires ganglionnaires et la palpation abdominale, cet examen a un triple objectif, ainsi il permet de rechercher un deuxième mélanome associé. En effet, la fréquence des mélanomes multiples varie de 1,2 à 3,3%, le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier. Il recherche aussi une extension locorégionale, voire à distance, enfin il permet l'initiation à l'auto surveillance [2] [63].

### **2 Praclinique :**

En cas de mélanome primitif isolé, la plupart des études soulignent qu'il n'y a pas d'indication à la réalisation d'explorations complémentaires à ce stade, vu la faible rentabilité des examens paracliniques en l'absence de symptomatologie clinique. Néanmoins, certains auteurs préconisent un bilan complémentaire paraclinique avec comme argumentation la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image fortuite.

Lors des stades de métastases ganglionnaires et à distance, les examens paracliniques sont recommandés.

### **2-1 Radiographie pulmonaire :**

Certains auteurs recommandent une radiographie pulmonaire en cas de mélanome primitif isolé vu sa simplicité et son innocuité. Ainsi, la radiographie pulmonaire doit être réalisée à la recherche de métastases pulmonaires qui sont fréquentes au cours du mélanome, mais elle est peu performante [64].

Dans notre série, la radiographie pulmonaire a été réalisée chez tous les malades. Elle a objectivé des opacités nodulaires parenchymateuses suspectes chez un seul malade alors qu'elle était normale chez les autres malades.

### **2-2 Echographie ganglionnaire et abdominale:**

Il a été démontré que l'échographie ganglionnaire avait une sensibilité supérieure à la palpation des aires ganglionnaires [64].

La réalisation de l'échographie abdominale au cours du bilan initial d'un mélanome primitif isolé, repose sur sa simplicité et son caractère non invasif et sur le fait que les localisations métastatiques hépatiques sont fréquentes.

Dans notre étude, l'échographie abdominale était réalisée chez tous les malades. Elle a montré des adénopathies abdominales profondes chez un seul patient.

### **2-3 TDM :**

Malgré la supériorité probable de l'IRM par rapport à la TDM pour la détection des métastases viscérales abdominales, cérébrales et osseuses, la prise en compte des considérations financières et d'accès aux machines IRM explique que la TDM reste l'examen de référence [66].

La TDM est la technique la plus performante dans la recherche de métastases abdominales et thoraciques, elle est nettement supérieure à la radiographie thoracique dans l'évaluation du hile, du médiastin et de la plèvre, aussi beaucoup plus sensible dans la détection de petits nodules (< 1cm), la calcification dans un nodule et distinguer une lésion unique de lésions pulmonaire multiple [67].

➤ **La TDM thoraco-abdomino-pelviennne:**

Elle est recommandée dans le mélanome stade I et II avec indice de Breslow supérieur ou égale à 1mm et dans les mélanomes stades III et IV selon la classification AJCC/UICC.

Heaston et Al ont retrouvé que la TDM thoracique a détecté des métastases chez 19 % de patients avec une radiographie thoracique normale [67].

Dans notre étude, la TDM thoraco-abdomino-pelviennne a été réalisée chez 5 malades, elle a révélé :

- Des métastases pulmonaires avec des adénopathies iliaques externes et des adénopathies inguinales chez un seul malade.
- Normales dans quatre cas.

➤ **La TDM cérébrale**

Elle est recommandée dans les mélanomes stade I et II avec indice de Breslow supérieur ou égale à 4mm et dans les mélanomes stade III et IV (Voir le tableau XXVI).

La TDM cérébrale était réalisée chez deux malades de notre série, elle était normale.

**2-4 IRM :**

Vu sa pénétrance tissulaire accrue, IRM est plus sensible que TDM pour la détection des métastases viscérales, surtout cérébrales et hépatiques.

**Tableau XXVI: Bilan initial de mélanome [63]**

<b>EXAMEN CLINIQUE tous stades (AJCC/UICC)</b>
a- Examen cutané complet et dermatoscopie
b- Palpation des aires ganglionnaires
c- Palpation abdominale

<b>BILAN SANGUIN</b>
- Stades I et II : Aucun bilan
- Stades III et IV : PS100 sérique (pour obtention d'une valeur de base)

<b>EXAMENS RADIOLOGIQUES Stades I et II (AJCC/UICC)</b>	
Breslow < 1 mm	=> aucun examen
Breslow >1 mm et <4 mm	=>TDM thoraco-abdominal
Breslow > 4 mm	=> TDM cérébro-thoraco-abdominal

<b>EXAMENS RADIOLOGIQUES stades III ou IV (AJCC/UICC)</b>
=> TDM cérébro-thoraco-abdominal

**2-4 Autres examens paracliniques :**

**a-La tomographie d'émission de positon :**

La tomographie d'émission de positon (TEP) est une technique scintigraphique basée sur la détection d'une classe de radioéléments particuliers émetteurs de positons, tel que le fluor 18, au moyen d'une caméra dédiée.

Le 18F-FDG est un analogue du glucose marqué au fluor 18 qui s'accumule dans les cellules présentant un hypermétabolisme glucidique, c'est à dire principalement les cellules tumorales (mais également les cellules inflammatoires).

La TEP au 18F-FDG est la meilleure méthode d'imagerie médicale pour définir l'extension d'une maladie chez les patients avec un mélanome à risque augmenté (Breslow >1.5mm). A l'exception du cerveau, la TEP peut remplacer toute la batterie des tests standards d'imagerie morphologique [68].

La TEP-FDG peut être proposée dans les mélanomes dans 3 situations :

- bilan d'extension en cas de localisation viscérale d'un mélanome de site primitif inconnu ;
- bilan d'extension d'une métastase unique d'évolution lente ;
- bilan d'extension d'une récurrence métastatique en transit inopérable avant la perfusion de membre isolé.

#### **b- ganglion sentinelle :**

Depuis son introduction par Morton en 1992, la recherche du ganglion sentinelle a pris une place centrale dans la prise en charge des mélanomes de bas stades, consiste à repérer et biopsier le premier relais ganglionnaire drainant la lymphé du site primitif afin d'y rechercher un envahissement tumoral chez des patients cliniquement asymptomatiques [79].

La présence de micro métastases dans le ganglion lymphatique régional est le facteur pronostique le plus important dans la première étape de mélanome cutané [70].

Il permet un meilleur classement de la gravité de la maladie (« grading ») et peut éventuellement guider une décision thérapeutique comme un curage ganglionnaire ou un traitement adjuvant [64].

Cette technique est de plus onéreuse, et s'accompagne parfois de complications (lymphocèle, infection) [64].

En tout état de cause, la technique du ganglion sentinelle ne doit pas être recommandée pour tous les patients atteints de mélanome, d'une part pour les considérations qui viennent

d'être énoncées, d'autre part en raison du très faible pourcentage de ganglions positifs chez les patients atteints d'un mélanome à un stade débutant [64].

Dès lors, la recherche du ganglion sentinelle n'est proposée que chez les patients sans adénopathie clinique, en cas de mélanome avec un indice de Breslow supérieur à 1 mm, ou en cas de mélanome plus mince si la tumeur est ulcérée ou atteint le niveau 4 de Clark. Nous la recommandons également en cas de mise en évidence de micrométastases satellites au pourtour de la tumeur primitive [4] [71].

Les recommandations de l'American Joint Comité on Cancer (AJCC), définissent clairement les indications de cette procédure pour le mélanome [72] :

- indice de Breslow supérieur à 1 mm et inférieur à 4 mm ;
- ulcération ou signes de régression clinique ;
- absence d'adénopathie suspecte cliniquement (N0) ;
- âge supérieur à 18 ans.

La probabilité d'atteinte du GS dans ces indications est de 15 à 25 % [72].

Certains auteurs élargissent les indications de recherche du GS aux mélanomes dont l'indice de Breslow est compris entre 0,75 et 1 mm [72].



## **VI- Classifications du mélanome :**

Six classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome.

Les buts de ces classifications sont :

- identifier des groupes à risque qui partagent un profil évolutif commun.
- avoir des critères objectifs pour la décision thérapeutique.

- **classification du MD Anderson**, utilisée surtout pour les travaux consacrés aux thermochimiothérapies des membres et actuellement moins employée [2];
- **classification en trois stades** principalement utilisée en Europe. Le système original de Goldsmith (1979) a été modifié en 1993 par Mastrangelo ;
- classification de l'Union internationale contre le cancer **TNM UICC** (1978) actuellement peu utilisée ;
- **classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer** (1983) [2].
- **La classification TNM de l'AJCC** (Buzaid 1997) (tableau XXXI). Cette classification tient compte des principaux facteurs cliniques, histopronostiques, d'évolutivité à savoir :
  - L'épaisseur de Breslow avec les bornes 1, 2, 4 mm ;
  - La présence ou absence d'ulcération ;
  - La présence ou absence de métastases lymphatiques, régionales (Satellites, microsattellites, en transit) ;
  - La présence ou absence de ganglions atteints ;
  - La présence ou absence de métastases à distance.

Cette classification ne tient pas compte du niveau de Clark (Tableau XXVII) [2].

**Tableau XXVII : Classification clinique des stades évolutifs du mélanome [2]**

Stades	Critères
I	- IA T ≤ 1 mm sans ulcération
	- IB T ≤ 1 mm avec ulcération T > 1 mm et ≤ 2 mm sans ulcération
II	- II A T > 1 mm et ≤ 2 mm avec ulcération T > 2 mm et ≤ 4 mm sans ulcération
	- II B T > 2 mm et ≤ 4 mm avec ulcération T > 4 mm sans ulcération
III	- III A T > 4 mm avec ulcération
	- III B Toute T avec N+ ou M cutanées régionales
IV	- IV A Toute T avec N+ ou M cutanées non régionales
	- IV B Toute T avec M viscérales

. T : tumeur ; N : ganglion ; M : métastases

La classification de l'American joint committee on cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est la classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature. (Tableaux XXVIII et XXIX) [66].

**Tableau XXVIII : Classification de pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 5ème édition [66]**

Stades	Critères
Stade IA	Mélanome primitif inférieur ou égal à 0,75 mm d'épaisseur et/ou de niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (N0, M0)
Stade IB	Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ou de niveau III (pT2) ; N0, M0
Stade IIA	Mélanome primitif de 1,51 à 4,00 mm d'épaisseur et/ou de niveau IV de Clark (pT3) ; N0, M0
Stade IIB	Mélanome primitif supérieur à 4,0 mm d'épaisseur et/ou de niveau V de Clark (pT4) ; N0, M0
Stade III	<p>Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit (pTx, N1 ou N2, M0)</p> <p>N1 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit inférieure à 3 cm dans son plus grand diamètre</p> <p>N2 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit supérieure à 3 cm dans son plus grand diamètre</p> <p>N2a : métastase ganglionnaire supérieure à 3 cm dans son plus grand diamètre</p> <p>N2b : métastase en transit</p> <p>N2c : les deux</p>
Stade IV	Métastases systémiques (pTx, Nx, M1)

La 6ème édition de la classification AJCC–UICC est une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique.

Cette 6ème classification a été validée par une analyse pronostique concernant 17 600 malades suivis de manière prospective. Les points nouveaux sont la prise en compte de l'ulcération de la tumeur primitive et du statut du ganglion sentinelle (s'il est pratiqué). Elle permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques [66].

**Tableau XXIX : Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6ème édition [66].**

Stades	Critères
<b>Stade IA</b>	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a) ; N0, M0
<b>Stade IB</b>	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a) ; N0, M0
<b>Stade IIA</b>	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a) ; N0, M0
<b>Stade IIB</b>	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
<b>Stade IIC</b>	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
<b>Stade IIIA</b>	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a) ; M0
<b>Stade IIIB</b>	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c) ; M0  Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit (N1a, 2a, 2c) ; M0
<b>Stade IIIC</b>	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions Lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
<b>Stade IV</b>	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

## VII- Pronostic du mélanome

Le pronostic de mélanome est redoutable. Son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyen thérapeutique disponible.

Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés, certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres.

Il s'agit de paramètres cliniques, histologiques et biologiques ou moléculaires.

### 1- Facteurs cliniques

#### 1-1 Age du malade :

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Avec un taux de survie à 10 ans de 84% pour des patients de moins de 65 ans et de 75% pour des patients de plus de 65 ans [62].

#### 1-2 Localisation anatomique :

La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome. Ainsi, de multiples études ont montré une corrélation entre la topographie tumorale et le pronostic. Ces études ont conclu que la topographie en régions axiale et acrale est un facteur de mauvais pronostic [62].

#### 1-3 Sexe :

Le sexe féminin confère un meilleur pronostic que le sexe masculin. L'effet protecteur chez le sexe féminin est peu clair. Certains ont suggéré que les femmes ont tendance à présenter des lésions plus minces. Alors que d'autres pensent que cela est dû à la survenue de mélanome à un âge plus jeune chez la femme. Enfin, la localisation anatomique peut être un élément important dans l'effet protecteur chez le sexe féminin, vue que les femmes présentent plus de lésions des extrémités que des lésions de tronc [62].

#### 1-4 Type anatomo-clinique :

Le pronostic du mélanome est variable selon le type anatomo-clinique ainsi le mélanome à extension superficielle a un meilleur pronostic à l'opposé des mélanomes nodulaires et acrolentigineux mais à épaisseur égale, ces formes anatomo-cliniques ont un pronostic similaire [2].

#### 1-5 Stade de la tumeur :

Le stade de la tumeur au moment du diagnostic influence le pronostic (tableau XXX).

**Tableau XXX : Le taux de survie à 5 ans selon le stade de la tumeur [65]**

Stade de la tumeur	Taux de survie à 5ans
Stade I	89 à 96%
Stade II	60%
Stade III	14%

## 2- Facteurs histologiques.

#### 2-1 Indice de Breslow :

Breslow a établi la corrélation initiale entre l'épaisseur de tumeur et le pronostic de mélanome en 1970. L'épaisseur de tumeur était la mesure la plus utile vu sa fiabilité et sa reproductibilité. En effet, il existe une relation presque linéaire entre l'indice de Breslow et la mortalité (Tableau XXXI) [63].

Cet indice est également proportionnel au taux de récives. Il constitue le déterminant le plus puissant au cours du stade local du mélanome.

**Tableau XXXI : Taux de survie à 5ans en fonction de l'indice de Breslow [62]**

Epaisseur de mélanome en mm	Taux de survie à 5ans
<0,76	100%
0,76 - 1,50	73,7%
1,51 - 2,25	78,6%
2,26 -3,0	44,40%
>3,0	22,20 %

**2-2 Niveau de Clark :**

Le niveau d'envahissement de Clark est considéré depuis la fin des années quatre-vingts et jusqu'à 1997 comme un facteur pronostique très puissant. Clark et al ont observé une corrélation entre la profondeur anatomique d'une tumeur, l'invasion et le pronostic [62].

Actuellement, le niveau de Clark n'a de valeur prédictive de survie indépendante que pour les mélanomes d'épaisseur inférieure à 1mm. Ainsi, les niveaux d'invasion IV et V sont corrélés à un mauvais pronostic.

Un certain nombre d'études ont montré que l'augmentant du niveau d'invasion est corrélé à un taux de survie faible (Tableau XXXII) [62].

**Tableau XXXII : Le taux de survie à 5 ans selon le niveau de Clark [62]**

Niveau de Clark	Taux de survie à 5 ans%	Taux de survie à 10 ans%
II	95	98
III	81	92
IV	68	69
V	47	25

### **2-3 Ulcération :**

Des travaux récents ont confirmé la valeur pronostique indépendante de l'ulcération tumorale, d'où son inclusion dans la nouvelle classification UICC/ AJCC 2001. Ainsi, l'ulcération a une valeur péjorative majeure [66].

### **2-4 Le nombre de mitose :**

Le taux de mitose est exprimé en indice mitotique, qui est le nombre maximal de mitoses par champ et par millimètre. De multiples études ont démontré que l'indice mitotique constitue le facteur pronostique le plus significatif pour la survie après l'épaisseur de tumeur, ainsi un taux de 1/mm<sup>2</sup> ou plus a été associé à une réduction significative de la survie à 10 ans [62].

### **2-5 Statut ganglionnaire :**

E. Zettersten et al ont démontré que le statut ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant pour prédire la survie des mélanomes épais de plus de 4mm. Ainsi, la survie à 5 ans est de 60% si les ganglions sont indemnes et 30% s'ils sont atteints.

L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence, cependant, les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires [66].

## **3- Facteurs biologiques :**

### **3-1 Métabolites et précurseurs de la mélanogénèse :**

Le **5-S-cystéinyldopa** (5-S-CD) est l'un des métabolites de la tyrosine. Sa concentration sérique semble bien corrélée avec le stade de la maladie. L'élévation de ses concentrations sériques précéderait l'apparition clinique des métastases et leur détection par les méthodes conventionnelles (imagerie). Selon certains auteurs, ce serait un marqueur utile pour le suivi des patients sous immuno- ou chimiothérapie. Il permettrait en effet de différencier les sujets répondeurs des non répondeurs [75].



La **3,4-dihydroxyphénylalanine** (L-dopa), une des premières molécules intermédiaires de la mélanogénèse, est élevée surtout chez les stades IV et semble être corrélée avec la masse tumorale des métastases. Chez un nombre limité des malades de stade II, une élévation de la L-dopa a été observée parallèlement à l'apparition de métastases viscérales. Le dosage de ce marqueur se fait par la CLHP ou par des techniques radio-immunologiques.

La L-tyrosine est le précurseur de la L-dopa. Nous avons montré que le développement de métastases est associé à une augmentation de la L-dopa plasmatique, une diminution de la L-tyrosine et donc une augmentation significative du rapport L-dopa/L-tyrosine. Sa détermination serait plus utile dans le suivi des patients que pour le diagnostic.

Parmi les précurseurs de la mélanine que nous venons d'évoquer, le rapport L-dopa/L-tyrosine semble actuellement le marqueur biologique le plus intéressant. Il est en effet plus sensible que la mesure de la L-dopa seule [75].

### 3-2 Antigènes associés au mélanome :

- La **protéine S100 (PS-100)**, une protéine spécifique du système nerveux central, a été retrouvée dans les mélanocytes, dans les mélanomes et leurs métastases. Il s'agit d'une protéine acide, thermolabile, fixant le calcium. La PS-100 (21 000 Da) est composée de deux sous unités alpha et bêta qui se combinent sous trois formes différentes. Dans les mélanocytes normaux, elle est composée seulement de sous unités alpha, tandis que dans les mélanomes les deux sous unités sont présentes.

La valeur de la protéine S-100 comme marqueur sérique du mélanome a fait l'objet de plusieurs études récentes. Sa concentration sérique est souvent corrélée à la survie des patients et au stade de la maladie. Son dosage permettrait de mieux sélectionner les patients à haut risque et qui nécessitent une surveillance plus rapprochée. Il complète le pouvoir pronostique de l'histologie, de l'existence des ganglions envahis et/ou de la présence de métastases viscérales.

La PS-100 pourrait être utile pour le suivi des patients de stade avancé traités par chimiothérapie et/ou immunothérapie. Elle aurait même une valeur pronostique indépendante. [75].

- **MIA** : Le melanoma inhibiting activity (MIA) est une protéine de plus petit poids moléculaire (11 000 Da) sécrétée seulement par les cellules du mélanome et non par les mélanocytes normaux. C'est un marqueur lié à la perte de la pigmentation et qui agit physiologiquement comme un inhibiteur de la croissance des cellules de lignées de mélanome.

Le MIA est un nouveau marqueur sérique peu étudié jusqu'à présent. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé. La sensibilité de ce marqueur pendant la chimio- et/ou l'immunothérapie dans les stades IV serait importante. La seule technique de dosage du MIA actuellement disponible est de type Elisa [75].

## **VIII- Traitement du mélanome**

### **1- Moyens**

#### **1-1 Le traitement chirurgical**

Il consiste en l'ablation de la tumeur primitive, parfois associé au curage ganglionnaire et, selon les cas, à la résection des sites métastatiques.

##### **a-Chirurgie de la tumeur primitive**

La chirurgie est le traitement de choix du mélanome. Elle repose sur une exérèse complète et large de la tumeur primitive. Il est recommandé d'effectuer une exérèse complète et

de pleine épaisseur afin de pouvoir déterminer de façon fiable la nature histologique de la lésion et, la profondeur de l'envahissement en termes d'indice de Breslow et de niveau de Clark.

Une marge macroscopique saine de 2mm au moins doit être respectée autour de la lésion, l'analyse anatomopathologique extemporanée n'est pas recommandée car le taux de faux négatif est important et la section congelée de la pièce compromet l'analyse définitive et l'évaluation de l'épaisseur de la lésion [73].

Après confirmation histologique, le diagnostic de mélanome cutané appelle à l'exérèse de la cicatrice avec des marges de sécurité latérales (ou marges d'exérèse) correspondant à du tissu sain. Cette attitude se justifie par une possible propagation de micro métastases à partir de la tumeur primitive par la circulation sanguine ou lymphatique.

Ces marges d'exérèse ont donc pour but théorique d'éliminer d'éventuelles micro métastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance. Dans le passé, des marges très larges avaient été proposées au prix d'une morbidité non négligeable. Depuis, de nombreuses études ont été réalisées afin de promulguer un traitement plus conservateur et moins délabrant sur le plan esthétique et fonctionnel tout en préservant un pronostic identique [73].

L'exérèse élargie de la cicatrice doit être réalisée vers la troisième semaine après la biopsie-exérèse car les réactions cicatricielles et inflammatoires au cours des semaines suivant la biopsie-exérèse peuvent perturber et modifier la recherche de ganglion sentinelle.

Un délai supérieur entre la biopsie-exérèse et l'exérèse élargie de la cicatrice ne modifie pas le pronostic s'il ne dépasse pas deux mois [73].

❖ **Définition des marges d'exérèse :**

La détermination de la marge d'exérèse se fait en fonction de l'indice de Breslow (pT dans la classification pTNM). La Société française de dermatologie (SFD) et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) ont conjointement émis des standards, options et recommandations (SOR) concernant les marges d'exérèse (Tableau XXXIII) [73].

Ces SOR sont fondés sur l'analyse individuelle de cinq essais randomisés multicentriques internationaux comparant des marges d'exérèse étroites (1 à 2cm) à des marges d'exérèse larges (3 à 5cm) pour des mélanomes cutanés d'épaisseur inférieure à 4mm (indice de Breslow) et sur l'analyse groupée de ces essais inclus par l'intermédiaire de deux méta-analyses.

L'ensemble de ces données conclut à l'absence d'amélioration en termes de survie globale et de survie sans récurrence pour des marges supérieures à 3 cm par rapport à des marges entre 1 et 2 cm pour des mélanomes cutanés de 1 à 4 mm d'épaisseur. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer des marges optimales pour des mélanomes cutanés de plus de 4 mm d'épaisseur ainsi que pour les mélanomes in situ.

**Tableau XXXIII : Définition des marges d'exérèse [73]**

- Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur.

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome in situ (Ptis)	0,5 cm
0 – 1 mm (Pt1)	1 cm

- Aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée

En fonction de la localisation anatomique de la lésion primitive, la prise en charge chirurgicale ne pourra pas toujours être réalisée selon les règles préétablies. Les méthodes de reconstruction doivent répondre à des exigences cosmétiques et fonctionnelles différentes, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, soit par chirurgie de Mohs, soit par chirurgie en plusieurs temps avant fermeture [66].

Pour les mélanomes du visage, des pieds et des mains, ces marges de 1 à 2 cm peuvent être mutilantes. Le chirurgien adopte ces consignes en fonction du résultat fonctionnel et esthétique adapté au malade [2].

L'attitude actuellement recommandée pour le mélanome des extrémités est cependant l'amputation digitale au niveau de l'articulation proximale afin de respecter les marges de sécurité lors de l'exérèse élargie. Les lésions proximales aux articulations métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes (forme plantaire le plus souvent) sont traitées par exérèse élargie puis greffe de peau ou lambeau selon l'étendue de la résection [72].

La profondeur de l'incision cutanée a longtemps, fait l'objet de débats. Historiquement, il était recommandé d'atteindre les plans aponévrotiques sous-jacents, et d'exciser en monobloc le fascia. De nombreuses études ont désormais démontré l'absence d'amélioration de la survie et du taux de récurrence lors de l'ablation des plans aponévrotiques. De plus, le plan aponévrotique semble être une barrière à la dissémination tumorale vers les plans profonds [72].

#### **b- Curage ganglionnaire**

En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou échographique, le premier temps opératoire est l'exérèse du ganglion suspect. L'examen extemporané du ganglion permet d'éviter deux interventions successives.

La biopsie par aspiration à l'aiguille fine est efficace lors de la découverte d'adénopathies cliniquement suspectes afin d'établir leur positivité. En l'absence de résultat, la biopsie-exérèse d'une adénopathie est nécessaire [86].

Après confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire, un évidement curage ganglionnaire carcinologique complet de l'aire de drainage doit être réalisé. Dans le cas d'une atteinte ganglionnaire inguinale, l'étendue du curage (inguinal versus inguino-iliaque) reste discutée. L'existence d'une atteinte iliaque sur une imagerie pré-opératoire doit conduire à un curage inguino-iliaque, mais le nombre de ganglions inguinaux atteints, la masse tumorale et l'existence d'une rupture capsulaire sont également à prendre en compte. Un curage limité pour une forte masse tumorale est associé à un risque élevé de récurrence régionale.

En cas d'atteinte ganglionnaire microscopique du ganglion sentinelle, le bénéfice résultant du curage ganglionnaire complet n'est pas établi. Environ 20% des malades ont une atteinte associée de ganglions non sentinelles. Les facteurs prédictifs de cette atteinte restent mal connus. Des essais thérapeutiques sont en cours. Dans l'attente de données nouvelles, il reste habituel de proposer un curage ganglionnaire réglé dans cette situation.

Les recommandations actuelles émises par le SOR 2005 proposent un curage ganglionnaire régional chez les patients porteurs de mélanome cutané cliniquement N1 ou plus ou chez les patients dont le ganglion sentinelle est positif [72].

La réalisation du curage ganglionnaire nécessite un bilan d'extension préalable à la recherche de métastases à distance. L'existence de métastases viscérales remet en question l'indication du curage qui devient alors palliatif [72].

#### ❖ **Curage ganglionnaire prophylactique systématique**

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement N0 [66].

#### **c- Traitement chirurgical des sites métastatiques**

En cas de maladie métastatique, l'exérèse chirurgicale des métastases doit être systématiquement discutée. Elle doit être discutée en tenant compte du siège des métastases, de leur nombre, de l'évolutivité de la maladie et de la possibilité ou non d'une mise en rémission complète par la chirurgie.

Pour les rares malades ayant une maladie d'évolutivité lente accessible à une chirurgie radicale, l'exérèse offre une possibilité de rémission complète durable. Des récurrences peu nombreuses et lentement évolutives sont parfois accessibles à des exérèses répétées.

Dans le cas de métastases cérébrales, les lésions uniques et isolées, sus-tentorielles, sans déficit moteur constituent la meilleure indication de la chirurgie. La chirurgie est parfois indiquée à titre de confort, par exemple pour certaines métastases cutanées ou en cas de métastase intestinale hémorragique ou obstructive.

### **1-2 Immunothérapie**

Les études contrôlées sur l'immunothérapie adjuvante ont donné des résultats hétérogènes controversés.

#### **a- L'immunothérapie par interféron**

L'IFN est un groupe de protéines capables de limiter la reproduction virale, la synthèse de protéine et la prolifération de cellules tumorales, ils ont été d'abord isolés de leucocytes en 1957 par Isaac et Lindemann [77].

Les IFN recombinants donnent des taux de réponse de l'ordre de 15 %. Les réponses sont souvent observées sur des maladies lentement évolutives et des localisations cutanées ou ganglionnaires. Les réponses sont courtes [2].

L'interféron alpha est utilisé à ce jour dans le traitement de mélanome, essentiellement en situation adjuvante au stade de tumeur primitive isolée ou au stade d'envahissement ganglionnaire locorégional.

Les effets secondaires biologiques les plus fréquents sont la neutropénie et la cytolysé hépatique [78].

Dans notre série, l'immunothérapie par interféron alpha était indiquée chez un seul malade soit 6,67% après une récurrence locale.

**b- Immunothérapie par interleukine :**

L'**interleukine 2** (IL2) à faibles doses donne très peu de réponse. Malgré une mauvaise tolérance, l'utilisation de fortes doses d'IL2 a suscité des espoirs en raison d'études initiales rapportant des taux de réponse élevés et un petit nombre de "long-répondeurs". La revue de 270 malades inclus dans 8 essais cliniques n'a pas confirmé ces espoirs. Le taux de réponse global n'était que de 16%. 4% des malades ont eu une réponse complète prolongée mais 2% sont décédés des complications du traitement. L'interleukine 2 n'a pas d'AMM pour le mélanome en France.

Les "**biochimiothérapie** associant chimiothérapies et immunomodulateurs (interféron et/ou IL2) ont également suscité des espoirs en raison de taux de réponses initiaux élevés. Aucune étude contrôlée n'a cependant montré leur avantage par rapport à la seule chimiothérapie. Plusieurs études ont observé la survenue très fréquente (> 50%) de métastases cérébrales sous biochimiothérapies.

**c- Immunothérapie par BCG :**

On a démontré que l'utilisation du (BCG) et *Corynebacterium parvum* (C. parvum) pourrait produire des réactions immunitaires contre des tumeurs. Le travail spécifique avec ces organismes exécutés par Morton et des collègues a démontré la diminution de la taille tumorale, la régression de métastases à distance, ainsi que l'amélioration de la survie chez certains malades ayant un mélanome cutané [80].

**d- Immunothérapie spécifique du mélanome**

La vaccinothérapie cellulaire du mélanome dispose maintenant d'un recul d'une quinzaine d'années. Le traitement était à l'origine fondé sur l'utilisation de cellules tumorales autologues ou allogéniques inactivées. Aujourd'hui, il fait appel à des moyens nouveaux, comme les antigènes tumoraux peptidiques de synthèse, des préparations de cellules dendritiques autologues de différents types et le transfert de gènes dans les cellules vaccinales [81].



- **Vaccinations à partir de cellules tumorales**

Le groupe de Morton a montré à partir de données expérimentales que les cellules allogéniques étaient plus immunogènes que les syngéniques et les cellules entières plus immunogènes que les extraits tumoraux. Il a de ce fait préconisé l'utilisation de lignées cellulaires mélaniques irradiées. Plus récemment, différentes équipes ont cherché à modifier génétiquement les cellules tumorales.

- **Intérêt des cellules dendritiques**

Les données récentes indiquent que la réponse immunitaire antitumorale implique les cellules dendritiques d'où l'idée d'immuniser avec des cellules dendritiques autologues chargées d'antigène tumoral [81].

D'autres méthodes font appel aux antigènes HLA-restreints, aux antigènes tumoraux reconnus spécifiquement par des lymphocytes T CD8 et CD4 et à l'association des antigènes avec les cellules dendritiques. Cependant, aucun des procédés de vaccination utilisés jusqu'à ce jour n'a mis en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané réséqué avec ou sans envahissement ganglionnaire et dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm [65].

- **Immunothérapie passive :**

L'immunothérapie passive consiste à injecter aux patients des lymphocytes T générés et sélectionnés *ex vivo* à partir du sang ou de la tumeur, de nombreux antigènes de tumeurs humaines ont été découverts au cours des dix dernières années. Ces antigènes sont reconnus spécifiquement par des lymphocytes T CD8 et/ou CD4 et pour certains aussi par des lymphocytes B.

La plupart des essais d'immunothérapie en cours visent à exploiter l'activité antitumorale des lymphocytes T. Ces essais consistent à injecter au patient une protéine antigénique exprimée par sa tumeur ou des peptides dérivés de celle-ci ou encore, plus récemment, des cellules dendritiques présentant ces peptides.

Ces travaux récents montrent que la thérapie adoptive, qui utilise le transfert de lymphocytes T autologues spécifiques d'antigènes de tumeur associé à de l'IL2, permet la migration de ces lymphocytes dans les tumeurs et l'induction de réponses cliniques. La survie des lymphocytes et l'efficacité clinique de cette approche semblent pouvoir être augmentées par une déplétion lymphocytaire périphérique préalable, qui expose cependant le malade à des risques de maladies opportunistes.

En effet, trois études récentes apportent les preuves de son efficacité dans le traitement du mélanome. Deux de ces groupes montrent que ces lymphocytes peuvent survivre plusieurs semaines à plusieurs mois chez les patients et coloniser la tumeur. Les trois groupes apportent des arguments immunologiques et cliniques à l'appui d'une efficacité de la thérapie adoptive par TIL (tumor infiltrating lymphocytes) ou clones T spécifiques d'antigène de mélanome pour le traitement de ce cancer.

La grande fréquence des lymphocytes injectés dans une tumeur ainsi que la perte d'expression de l'antigène reconnu par ces lymphocytes par une autre tumeur ayant régressé transitoirement sont deux arguments forts en faveur d'une contribution directe des lymphocytes injectés à la destruction du tissu tumoral.

Sur le plan clinique, les réponses observées dans ces essais consistent essentiellement en une stabilisation de la maladie pouvant aller jusqu'à 21 mois. En effet, elles démontrent qu'un transfert en grand nombre de lymphocytes T CD8 + spécifiques d'un antigène tumoral en association avec de l'IL2 permet la survie prolongée de ces lymphocytes chez le patient et leur migration dans différents sites, comme la tumeur et la peau, où ils peuvent détruire les cellules exprimant l'antigène cible [76].

#### **e- Thérapie génique :**

Elle constitue un nouveau domaine de recherche pour le mélanome, surtout pour les stades avancés de la tumeur en l'absence de thérapeutique efficace de moindre toxicité.

La thérapie génique profite de progrès de la biologie moléculaire et cellulaire et du progrès de l'immunologie pour pallier à l'échappement tumoral au système immunitaire.

En effet, le but de l'immunothérapie génique est d'améliorer la présentation de l'antigène et /ou de stimuler l'expansion clonale des lymphocytes T cytotoxiques par le biais d'une immunothérapie non spécifique à base de cytokine ayant le rôle d'attraction et de stimulation des cellules immunitaires.

Plusieurs protocoles ont été décrits. Le principe est de produire, par l'intermédiaire d'une commande génique, des éléments actifs de l'immunothérapie non spécifique comme l'interleukine, l'interféron gamma, des facteurs de croissance tels que le GM-CSF ainsi que d'autres facteurs.

Il s'agit de faire une transfection du gène commandant la synthèse de ces facteurs au niveau des cellules tumorales autologues, ou lymphocytaires cytotoxiques à l'aide de vecteurs viraux ou plasmatique. Cette transfusion se fait soit in situ ou le transgène est injecté directement in vivo, soit in vitro.

Le taux global de la réponse objective est de 8 %. Les stabilisations tumorales sont observées dans 22 % des cas. Cependant, il s'agit de réponses cliniques complètes ou partielles mineures (diminution du volume tumoral inférieur à 25 %), voire des réponses dissociées.

Dans les essais d'immunothérapie génique, les réponses ont été observées avec les gènes de l'IL2, l'IFN alpha, le GMCSF et l'IL6. Les réponses sont donc peu fréquentes mais il s'agissait de patients prétraités par chimiothérapie et d'études de faisabilité. D'authentiques réponses complètes histologiquement documentées ont été observées sur des lésions métastatiques cutanées, à distance des sites d'injection de la préparation vaccinale [82].

La toxicité est faible, il s'agit essentiellement de réactions inflammatoires locales, rarement de réaction systémique [82].

### **1-3 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie antimétabolique a été administrée dans le cadre de protocoles d'études à différents stades du mélanome. Cette thérapeutique est d'avantage indiquée au cours du stade métastatique.

A ce stade la chimiothérapie fait appel à un nombre varié de classes moléculaires. Les résultats varient selon ces classes thérapeutiques et même entre les molécules de même classe.

Une chimiothérapie peut être proposée pour le traitement des mélanomes avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résécable ou métastatique viscérale. Les bénéfices attendus et les effets indésirables doivent être discutés avec le patient.

- **Dacarbazine et analogues :**

Malgré des taux de réponse globale faibles (7 à 25%), la dacarbazine (Déticène) reste le médicament de référence du mélanome métastatique. Les réponses les plus fréquentes sont observées au niveau de la peau, des tissus mous, des ganglions, puis des poumons. Différents schémas thérapeutiques peuvent être proposés. En particulier:

- **250 mg/m<sup>2</sup> /jour pendant 4 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines**
- **850 à 1000 mg/ m<sup>2</sup> en perfusion unique toutes les 3 à 4 semaines.**

La durée de la réponse est de l'ordre de 3 à 6 mois. Un à 2 % des malades traités par dacarbazine pour un mélanome métastatique restent sans récurrence après plusieurs années [2].

La dacarbazine en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré. Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur le bénéfice/risque du méthyl-CCNU en situation adjuvante chez les patients porteurs d'un mélanome cutané [65].

Les effets secondaires principaux sont digestifs, habituellement bien contrôlés par les anti-émétiques. La toxicité hématologique possible nécessite un contrôle de l'hémogramme avant chaque cure.

. **Le témozolomide** (temodal), agent alkylant très proche de la dacarbazine administrable par voie orale, a obtenu à la dose de **200 mg/ m<sup>2</sup> /jour durant 5 jours tous les 28 jours** des résultats comparables à la dacarbazine dans une étude randomisée, avec une amélioration de la qualité de vie.

Un taux de réponse de 7% et une médiane de survie de 3,5 mois ont été observés chez 151 malades avec métastases cérébrales. Il n'a pas encore obtenu d'AMM en France pour le mélanome [73].

Il entraîne moins d'altération de la qualité de vie par son administration par voie orale, il est bien toléré et a une faible toxicité hématologique. Cependant, des effets secondaires inhabituels en cas d'administration prolongée, ont été rapportés, à type de lymphopénie atteignant majoritairement les lymphocytes CD4 entraînant un risque potentiel d'infections opportunistes.

➤ **Nitro-urées :**

Ils comprennent la carmustine, la lomustine, la semustine et la fotemustine.

La Fotémustine (MUPHORAN<sup>®</sup>) est indiquée dans le traitement du mélanome malin métastatique, en particulier en cas de localisations cérébrales où elle donne 10 à 20% de réponses objectives.

Elle s'administre en hôpital de jour sous la forme :

- d'un traitement d'attaque : une administration de  $100 \text{ mg/m}^2$  par semaine pendant 3 semaines.
- d'un traitement d'entretien, après 4 à 5 semaines d'intervalle, en cas de réponse ou de stabilisation : une administration de  $100 \text{ mg/m}^2$  toutes les 3 semaines jusqu'à intolérance ou régression de la tumeur [32].

➤ **Alcaloïde de la Pervenche**

Ce sont essentiellement la vinblastine et la vindesine qui apporteraient en monothérapie 10 à 15% de réponses objectives, mais qui sont surtout utilisées en association avec d'autres médicaments.

➤ **Cisplatine**

Le cisplatine à doses élevées a obtenu des taux de réponse de 15 à 25% au prix d'une tolérance médiocre [72].

➤ **Polychimiothérapie :**

De nombreuses associations ont été utilisées mais il n'existe actuellement aucune étude contrôlée montrant la supériorité d'une de ces associations sur les monochimiothérapies. Les

bons résultats parfois observés initialement dans le cadre de petites études ouvertes souvent monocentriques n'ont pas été confirmés par des études ultérieures plus larges [2].

Un exemple est l'association dite de "Dartmouth" (dacarbazine – cisplatine – carmustine – tamoxifène) qui avait montré 55% de réponses lors de l'étude initiale sur 20 malades. Une étude randomisée ultérieure comparant cette association à la dacarbazine chez 240 malades n'a montré aucun bénéfice significatif de l'association en terme de taux de réponse (18,5% versus 10,2%) ni de survie (médiane: 7,7 versus 6,3 mois), alors que la toxicité était augmentée [72].

De nombreuses combinaisons de chimiothérapies ou d'immunochimiothérapies, ou de chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle, ont été proposées avec des taux de réponse au-delà de 50 %, mais les études portent sur des effectifs limites, la qualité de vie des malades se trouve lourdement affectée, les durées de réponse demeurent très brèves, de 2 à 6 mois, et ces études n'ont pas été confirmées ultérieurement. Ainsi, la supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée.

Dans notre série, des malades suivis dans le secteur libéral, la chimiothérapie était indiquée au stade de début chez un seul malade soit 6,67%, et au cours de l'évolution chez trois malades soit 20%. La chimiothérapie était à base de dacarbazine dans les quatre cas soit 27% et à base de Muphoran chez un seul cas soit 6,67% après le traitement par la dacarbazine.

#### **1-4 Radiothérapie :**

Le mélanome est peu radiosensible. La radiothérapie peut contribuer au contrôle transitoire de certaines lésions. Elle a un intérêt antalgique sur les métastases osseuses. Elle peut être utile dans certaines métastases hémorragiques ou compressives.

Dans notre série, la radiothérapie était indiquée chez un seul malade soit 6,67% après l'apparition des métastases ganglionnaires à distance.

### **1-5 Hormonothérapie**

L'hormonothérapie constitue une autre thérapeutique de mélanome, elle utilise essentiellement deux molécules :

- L'acétate de mégestrol en situation adjuvante des stades loco régionaux, donnée à raison de 160mg/jour pendant un maximum de 2 ans. L'acétate de mégestrol n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané opéré [66].
- Le tamoxifène utilisé au cours des stades métastatiques est sans effet en monothérapie, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la chimiothérapie il a des résultats controversés [2].

## **2- Indications :**

### **2-1 Stade de la tumeur locale :**

L'exérèse chirurgicale, pratiquée en deux temps, est le seul traitement curatif pour les mélanomes primitifs.

L'exérèse complète du mélanome permet d'effectuer un examen anatomopathologique et d'obtenir un indice de Breslow fiable car mesuré sur la totalité de la tumeur.

Une reprise d'exérèse sera réalisée pour tout mélanome confirmé par l'examen anatomopathologique, le plus précocement possible après la première exérèse.

La reprise d'exérèse respecte une marge de sécurité selon la valeur de l'indice de Breslow.

Aucune indication de chimiothérapie adjuvante ne doit être maintenue dans le cas d'un mélanome localisé. Aucune étude clinique contrôlée n'a pu faire la preuve d'une quelconque efficacité des cytostatiques à ce stade, même dans les tumeurs les plus épaisses. Il est donc logique de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un mélanome, ni après exérèse d'adénopathies envahies en dehors d'essais thérapeutiques [66].

La radiothérapie, la cryothérapie peuvent être proposées lorsque les malades sont inopérables. Ainsi, la radiothérapie peut être recommandée au cours du stade local de la tumeur, en particulier pour les mélanomes de Dubreuilh étendus dont l'exérèse chirurgicale élargie est impossible.

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé lorsque l'indice de Breslow est inférieur à 1,5mm.

Au delà de 1,5mm, deux options peuvent être proposées : la surveillance sans traitement, ou l'interféron-alpha à faible dose 3 millions UI trois fois par semaine durant 18 mois [73] [79].

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré.

Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement N0 [66].

L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée en option pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1mm d'épaisseur ou ulcéré dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation [66].

Dans notre série, neuf malades avaient une tumeur localisée non métastatique:

- Tous les malades ont eu une chirurgie d'exérèse seule associée à une surveillance clinique régulière.
- Aucun traitement adjuvant n'a été indiqué.

## **2-2 Stade de métastases locorégionales :**

### **➤ Métastases ganglionnaires**

Ce stade peut correspondre à des macrométastases ganglionnaires régionales découvertes cliniquement ou par échographie, ou à des micrométastases découvertes par l'analyse du ganglion sentinelle.



En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou échographique, le premier temps opératoire est l'exérèse du ganglion suspect. L'examen extemporané du ganglion permet d'éviter deux interventions successives.

Après confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire, un curage ganglionnaire doit être réalisé.

En cas d'atteinte ganglionnaire microscopique du ganglion sentinelle, le bénéfice résultant du curage ganglionnaire complet n'est pas établi. Environ 20% des malades ont une atteinte associée de ganglions non sentinelles. Les facteurs prédictifs de cette atteinte restent mal connus.

Après curage ganglionnaire, il n'y a pas lieu de réaliser une chimiothérapie ou une radiothérapie adjuvante, ni un traitement par de faibles doses d'interféron. Deux options peuvent être proposées: la surveillance sans traitement, ou l'**interféron-alpha à dose élevée** durant 1 an (schéma dit de « Kirkwood »), dont la tolérance est médiocre et le bénéfice discuté (par exemple non proposé à l'IGR) [74].

➤ **INF alpha de à faible dose au stade d'envahissement locorégional :**

• **Faibles doses :**

L'interféron-alpha (IFN $\alpha$ ) à très faible dose (1 MUI) ou de très courte durée (< 3 mois) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané, quel que soit le stade. Deux essais randomisés sur cinq ont rapporté des résultats en faveur de l'IFN $\alpha$  à faible dose en termes de survie sans récurrence et aucun de ces essais n'a mis en évidence de résultat significatif sur la survie globale. L'IFN $\alpha$  à faibles doses (3 MUI) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané présentant un envahissement ganglionnaire clinique.

En revanche, l'IFN $\alpha$  à faibles doses (3 MUI) semble améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale [66].

• **Fortes doses :**

Un seul des trois essais randomisés a rapporté des résultats en faveur de l'IFN $\alpha$  à haute dose en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Une seule des deux méta-analyses a évalué l'efficacité de l'interféron à haute dose sur le taux de récurrence et sur la survie globale. L'IFN $\alpha$  à hautes doses (20 MUI/m<sup>2</sup>/j en intraveineuse pendant 1 mois puis 10 MUI/m<sup>2</sup> en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récurrence mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané.

L'IFN $\gamma$  n'améliore pas la survie des patients atteints d'un mélanome cutané. L'association IL2 et IFN $\alpha$  ne semblent pas améliorer ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints de mélanomes cutanés opérés [66].

Le retentissement de l'IFN alpha à fortes doses sur la qualité de vie est important, une hospitalisation étant le plus souvent nécessaire le premier mois.

• **Doses intermédiaires :**

L'absence d'efficacité des faibles doses d'IFN au stade ganglionnaire locorégional de la maladie, associée aux résultats contradictoires sur la survie globale obtenus avec les fortes doses d'IFN et un retentissement important sur la qualité de vie a amené à tester l'intérêt des doses intermédiaires. Ainsi, l'étude EORTC 18952 portant sur 1418 patients comportait trois bras.

A= dix millions UI par jour en sous cutané cinq jours par semaine pendant quatre semaines (induction), puis dix millions UI trois fois par semaine pendant un an.

B= même dose d'induction puis seulement cinq millions UI trois fois par semaine sur une plus longue période (deux ans).

C= abstention

Les résultats préliminaires indiquent qu'il n'y a pas de différence sur la survie sans rechute entre le bras abstention et le bras A mais par contre une différence significative entre le bras abstention et le bras B en faveur de ce dernier [82].

L'interféron- $\alpha$  2b est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique) (AMM européenne) [79].

Si une exérèse chirurgicale complète de l'adénopathie n'est pas envisageable on peut alors s'orienter, comme pour les nodules de perméation, vers une vaccination ou une chimiothérapie.

➤ **Métastases en transit :**

Les métastases en transit, aussi appelées « métastases régionales non ganglionnaires », se présentent sous la forme de nodules bleutés cutanés ou sous-cutanés superficiels avec un halo clair périphérique. Les métastases satellites se présentent sous la forme de lésions mélanocytaires distantes de 2 à 5cm de la cicatrice d'exérèse de survenue synchrone ou métachrone à la lésion [73].

Le taux de survie à cette étape est estimée entre de 24 % à 54 % [88].

La chirurgie reste le traitement de choix des nodules, Une greffe de peau peut être nécessaire pour la fermeture de site d'exérèse, avec respect de marge négative, afin de limiter les récives locales. Quand la récive est limitée à 1 ou quelques nodules, la reprise chirurgicale est une approche appropriée [83].

On choisit cette solution chirurgicale en y associant éventuellement un traitement adjuvant par interféron pendant 18 mois à faibles doses (3 Millions trois fois par semaine).

Lorsque les métastases en transit sont très nombreuses, la chirurgie d'exérèse peut se révéler délabrante, l'excision élargie associée à une greffe de peau est réalisable si les lésions sont regroupées. Cependant, les solutions radicales sont à éviter, l'amputation n'est jamais une solution dans ces situations, elle est seulement indiquée lors de lésions hémorragiques.

Si les nodules de perméation sont multiples, on peut alors discuter un protocole de vaccination. Les différents protocoles de vaccination ne peuvent être utilisés à l'heure actuelle que dans un but curatif et non adjuvant.

Si ce protocole de vaccination n'est pas envisageable, on propose un traitement par chimiothérapie systémique (Dacarbazine, Vindésine) ou locale (miltéfosine) associé éventuellement à de l'interféron.

La **thermochimiothérapie** intra-artérielle du membre isolé donne les meilleurs taux de réponse (> 50%) si la chirurgie est impossible [74]. Elle consiste en l'administration d'une solution de mélphalan diluée perfusée au niveau des vaisseaux principaux du membre. Selon les études, la perfusion isolée de membre permet d'obtenir un taux de 40 à 80% de réponse complète (disparition de toutes les métastases en transit), mais l'amélioration de la survie n'est pas prouvée. D'autres thérapies moins invasives telles la radiothérapie, la cryothérapie, l'injection intra-tumorale de cis platine ou d'épinephrine, le laser, ainsi que l'imiquimod sont essentiellement d'ordre palliatif.

Dans notre série, quatre malades avaient une tumeur avec des métastases ganglionnaires régionales :

- Tous les malades ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale associée à un curage ganglionnaire.
- Aucun traitement adjuvant n'a été indiqué à ce stade.

#### **2-5 Stade métastatique :**

La prise en charge du mélanome de stade IV est le plus souvent palliative. Elle n'a pas fait l'objet de recommandations nationales récentes. La médiane de survie est de 6 à 9 mois et paraît peu améliorée par les traitements. Toutefois, des rémissions sont obtenues chez environ 20% des malades, et 5 à 10% d'entre eux ont une survie prolongée.

##### **➤ Place de la chirurgie**

Elle doit être discutée en tenant compte du siège des métastases, de leur nombre, de l'évolutivité de la maladie et de la possibilité ou non d'une mise en rémission complète par la chirurgie.

➤ **Place de la radiothérapie**

La radiothérapie peut être utilisée en association avec la chimiothérapie dans les métastases cérébrales ou avec la chirurgie dans les localisations cérébrales uniques [34].

Après exérèse d'une métastase cérébrale, l'irradiation de l'encéphale semble améliorer le contrôle local sans modifier la survie. La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer des doses très élevées dans un faible volume. Elle est indiquée pour des métastases cérébrales non opérables de petite taille et semble améliorer faiblement la survie en cas de métastase unique et le contrôle cérébral local en cas de métastases peu nombreuses ( $\leq 3$ ) [74].

Ce traitement consiste en l'irradiation de l'aire tumorale par une dose unique élevée de 15 à 20 Gy. Chez 95% des patients, on arrive ainsi à obtenir un contrôle local de la tumeur cérébrale et une amélioration de la symptomatologie neurologique. Ce taux de succès est tout à fait comparable à celui des interventions neurochirurgicales. En cas de métastase cérébrale solitaire, il est donc pertinent de peser de cas en cas la mise en oeuvre de méthodes radio chirurgicales [50].

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure en termes de bénéfice/risque sur l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome cutané [66].

Les indications d'irradiation sont très restreintes, et correspondent essentiellement à des traitements après évidemment ganglionnaire, ou à des situations de gestion palliative.

- Rupture capsulaire des adénopathies métastatiques,
- Au moins 3 ganglions envahis ou 1 ganglion d'au moins 3 cm envahi,
- Métastases cérébrales symptomatiques,
- Métastase osseuse douloureuse.

Les données de la littérature sont discordantes concernant les niveaux de dose et le fractionnement. Cependant, il est admis de privilégier, du fait des données disponibles tant radiobiologiques que cliniques, des doses élevées par fraction (protocoles hypofractionnés), chaque fois qu'il est possible de l'envisager sans risque de toxicité majeure à long terme. Il

pourrait être retenu dans ces situations (hors métastases cérébrales) des doses par fraction de 6 Gy, administrées 2 fois par semaine, jusqu'à une dose totale de 30 Gy, et dans les autres cas, des doses par fraction de 3 Gy, 5 fractions par semaine, jusqu'à une dose totale de 45 Gy [68].

➤ **Place des traitements systémiques**

Au stade métastatique le traitement repose dans la majorité des cas sur la chimiothérapie.

La dacarbazine est toujours considérée comme le médicament de référence en monothérapie avec un taux de réponse de 15 à 23 %, en cas de métastases cérébrales la fotemustine donne des taux de réponse de 10 à 25 [74].

En poly chimiothérapie, plusieurs associations d'agent cytotoxiques ont été étudiées. Les résultats sont similaires, voire meilleurs que ceux obtenus par la Dacarbazine seule, mais avec un risque de toxicité majeure.

Les associations de cytokines telles que l'interleukine2 et l'interféron alpha avec la chimiothérapie ont pu permettre l'augmentation des taux de réponses objectives au prix d'une toxicité importante, mais elles n'ont aucun effet sur la survie globale.

➤ **INF au stade de mélanome métastatique :**

Dans le mélanome métastatique, l'efficacité de l'IFN alpha en monothérapie est faible, avec des taux de réponses objectives de l'ordre de 15%, et des durées de réponses courtes de l'ordre de 3 à 5 mois.

Les interférons bêta et gamma n'ont pas d'intérêt démontré dans le traitement du mélanome métastatique. Les associations polychimiothérapie et immunothérapie (IFN alpha et interleukine 2) avaient à priori un rationnel d'utilisation basé sur la complémentarité potentielle des cytokines et des molécules de chimiothérapie. L'association la plus intéressante paraît « cis-platinum -dacarbazine, interleukine 2 et IFN ». Une méta-analyse portant sur onze études a montré une amélioration de la survie sans rechute lorsque l'IFN et l'interleukine 2 sont associés à la chimiothérapie avec un gain moyen sur la survie globale évalué à 10,1 mois et un taux moyen de réponse supérieur à 10%. Mais les effets secondaires sont souvent importants associés à une dégradation importante de la qualité de vie [78].

Quelques tentatives d'améliorer l'effet thérapeutique de l'IL-2 dans le cadre de mélanome métastatiques ont inclus l'association de l'IL-2 avec d'autres cytokines ou avec une chimiothérapie ont été prometteur dans quelques essais, mais leur efficacité doit encore être prouvée à une plus grande échelle. Cependant l'IL-2 peut être utilisé uniquement chez des patients soigneusement choisis et dans un centre de traitement bien équipés afin de contrôler et traiter les effets secondaires délétères de doses élevées de l'IL-2 [80].

Dans notre étude, deux malades avaient présenté une tumeur avec des métastases à distance :

-Un malade était suivi en même temps à Paris et à Agadir, avait un mélanome métastatique dont le primitif était inconnu, il a subi une chirurgie palliative au début associé à la Dacarbazine (cures de 1600 mg/j).

-Un malade avait un mélanome avec métastases cutanées multiples, il était mis sous traitement palliatif à base d'antalgique seul, d'abord de niveau I puis niveau II et III.

## **IX- Evolution :**

Le mélanome reste l'un des cancers les plus redoutables vu son potentiel métastatique mais aussi à cause des moyens thérapeutiques très modestes pouvant y être proposés. Le mélanome est la plus grave des tumeurs cutanées chez l'homme. Le taux global de survie (tous stades confondus) varie entre 65 et 85 % à 5 ans selon le pays [75].

L'évolution peut se faire :

- Vers la constitution de métastases en transit, puis de métastases dans les ganglions satellites, ces métastases locorégionales ne sont pas nécessairement précédées d'une récurrence locale.

- Vers la constitution de métastases viscérales, en général par ordre de fréquence décroissante dans les poumons, le foie, le cerveau, le squelette. Ces métastases viscérales ne sont pas nécessairement précédées d'une récidive locorégionale et les premières métastases peuvent être viscérales dans 18 à 27% [2].

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des traitements efficaces. Au-delà, les chances d'un traitement curatif sont quasi nulles, d'où l'intérêt du suivi des malades opérés d'un mélanome primitif.

D'une manière générale, au cours du stade local, la survenue d'une première métastase est significativement corrélée à l'indice de Breslow. Cette métastase est d'autant plus tardive que l'épaisseur de la tumeur est fine et non ulcérée. Cependant, il existe des tumeurs avec un faible indice de Breslow qui donnent des métastases précoces [2].

Le taux de survie à 5 ans d'un mélanome non métastasé dépend de la valeur de l'indice de Breslow au moment de l'exérèse du mélanome, de la présence ou l'absence d'une ulcération : 45 % pour un mélanome de stade T4 avec ulcération et 95 % pour un mélanome de stade T1 sans ulcération.

Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est lié au nombre de ganglions envahis et surtout de statut ganglionnaire (micro métastatique ou macro métastatique) et lymphatique (métastases en transit/satellites) mais aussi de l'ulcération tumorale. En fonction de ces caractéristiques, la survie globale à 5 ans s'échelonne de 14 à 79 %.

Seul le diagnostic des mélanomes in situ (stade précoce du mélanome) et des Mélanomes de faible épaisseur (indice de Breslow < 1 mm) pourrait permettre de diminuer la mortalité liée à ce cancer.



Dans notre série, l'évolution de mélanome a été marquée par :

- Le décès de 9 malades, les délais de décès étaient précisés pour six malades, il était compris entre 3mois et demi et 5 ans avec un délai moyen de 25 mois et demi. Parmi ces 9 malades, cinq ont eu une récurrence, le délai de récurrence variait entre 2 mois et 2ans avec un délai moyen de 7,6 mois.
- Trois malades n'ont présenté ni récurrence ni métastases après un recul de 2ans 7mois, 3ans et 8ans respectivement.
- Trois malades ont été perdus de vue.

## **X- Surveillance**

La surveillance des patients ayant développé un mélanome peut avoir deux objectifs principaux :

D'une part le diagnostic le plus précoce possible d'un nouveau mélanome, d'autre part le diagnostic le plus précoce possible des récurrences curables éventuelles du premier mélanome [66].

Une prise en charge efficace des patients fait appel à un bilan initial après l'exérèse du mélanome. Ce bilan sert aussi comme référence.

La surveillance ultérieure des patients opérés est variable selon le stade tumoral. L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière facilite la détection précoce des métastases peut être juste, mais la déduction que cette découverte conduira à un traitement plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée. De plus, aucun traitement n'a prouvé son intérêt en cas de métastases à distance [66].

## 1- Moyens de la surveillance :

### 1-1 Surveillance clinique :

L'examen clinique systématique et régulier est à la base de la surveillance. Il doit comporter un examen clinique complet, la palpation de toutes les aires ganglionnaires et l'examen de la peau et des nævus. Durant les 5 premières années, il est recommandé **tous les 3 à 6 mois** pour les mélanomes de stade I et **tous les 3 mois** pour les mélanomes de stade II. Au delà de 5 ans, la surveillance doit être poursuivie à un rythme annuel toute la vie (5 à 10% des malades ont au cours de leur vie un second mélanome).

Il est également recommandé d'éduquer le malade à la photo protection, à l'auto-examen locorégional et à l'autosurveillance de ses nævus.

### 1-2 Surveillance paraclinique :

#### Examens d'imagerie en fonction du stade :

Aucun examen complémentaire n'est recommandé de façon systématique.

#### - Stade I

Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est à réaliser en dehors de signes d'appel.

#### - Stades IIA et IIB

Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur :

- Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Aucun autre examen d'imagerie n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant.

**- Stades IIC, III et IV**

Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur :

- Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Une TEP-FDG, une TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique peuvent être pratiquées pendant les 5 premières années pour la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

**1-3 Surveillance biologique :**

Chez les patients asymptomatiques, une surveillance biologique (en dehors des essais cliniques et des traitements en cours) n'est pas justifiée.

**1-4 Suivi familial :**

Une consultation d'information et de dépistage est recommandée pour les membres de la famille apparentés au premier degré. En fonction de leur phénotype et du contexte, un suivi peut leur être proposé.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant la fréquence de la surveillance.

Les nouvelles données identifiées apportent de nouveaux éléments, notamment concernant l'échographie ganglionnaire qui peut être proposée pour le suivi des patients opérés de stades II et III AJCC. L'examen clinique complet et l'éducation à l'autodépistage du patient restent le standard. La fréquence est à adapter au stade du patient : une à deux fois par an pour les patients atteints d'un mélanome de stade I et tous les 3 mois pour les autres stades [66].

### Surveillance d'un mélanome cutané selon les recommandations SOR

#### **Recommandations**

#### **Suivi des patients**

#### **atteints d'un mélanome de stade I AJCC**

#### **Standards**

Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans

puis tous les ans au-delà ;

Éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel (*accord d'experts*).

## Recommandations

### Suivi des patients atteints d'un mélanome de stades IIA et IIB AJCC

#### Standards

Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà ;

Éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

#### Options

- Échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

## Recommandations

### Suivi des patients atteints d'un mélanome de stades IIC et III AJCC

#### Standards

Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà ;

Éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

#### Options

- Échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Des examens d'imagerie complémentaires (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.

#### 1-5 Intérêt de l'auto-surveillance :

Le patient participe autant que le médecin dans cette surveillance, l'auto-surveillance est ainsi préconisée à vie et sert à détecter un deuxième mélanome concomitant ou ultérieur.

Seulement 20 % des mélanomes sont découverts par un médecin. C'est le patient ou ses proches qui permettent le diagnostic dans la majorité des cas, d'où l'importance de l'éducation à l'auto-surveillance [2].

## **XI- Prévention**

La prévention de mélanome englobe toutes les mesures préventives entreprises pour éviter la survenue d'un mélanome ainsi que sa progression. Elle est de deux types : une prévention primaire qui vise la diminution de l'incidence du mélanome en agissant sur des paramètres identifiés comme facteurs de risque et une prévention secondaire qui détecte précocement le mélanome ou ses récives en vue d'une intervention efficace.

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, associée à la gravité du pronostic lorsqu'il est diagnostiqué tardivement, plaide en faveur du développement des mesures de prévention. En effet, la guérison peut être obtenue si le diagnostic est porté à un stade précoce [2].

### **1- Prévention primaire**

Le premier objectif des campagnes de prévention primaire est d'informer la population sur les facteurs de risque des mélanomes. Dans les études identifiées par la recherche documentaire, seul le facteur de risque environnemental qui est l'exposition aux ultraviolets du soleil et aux UV artificiels est pris en compte dans ces campagnes.

Le deuxième objectif est d'influencer les comportements de la population et de modifier ses habitudes: recherche des zones d'ombre, éviction solaire pendant les heures où le taux des ultraviolets est le plus élevé (11 h-15 h, heure solaire), protection de la peau pendant les loisirs et le travail (écrans solaires, chapeaux, vêtements couvrant les bras et les jambes).

Les campagnes d'hygiène ont visé à réduire l'exposition des gens au soleil a commencé en Australie dans les années 1980 et ont été bientôt adopté ailleurs dans le monde. Cependant, il n'y a encore aucune preuve directe que la réduction de l'exposition au soleil a eu un effet sur l'incidence de mélanome [24].

Les photoprotecteurs externes ont montré leur efficacité en réduisant l'apparition de kératoses actiniques, mais leur action préventive vis-à-vis du mélanome n'est pas prouvée. En protégeant contre le coup de soleil et en retardant l'érythème solaire, ces produits peuvent encourager à une exposition prolongée. Ils doivent donc être utilisés uniquement comme un moyen complémentaire à la protection vestimentaire [2].

La nécessité d'une sensibilisation de la population aux méfaits de l'ensoleillement et à l'utilisation abusive des crèmes s'impose. Cette sensibilisation se fait aux moyens de campagnes de prévention et d'information en expliquant aux gens le rôle du soleil dans le développement du mélanome ainsi que les moyens de protection solaire et les règles d'utilisation des produits antisolaires. Les médias peuvent jouer un rôle très important dans ce domaine.

## **2 - Prévention secondaire :**

Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité d'une affection en découvrant la maladie à un stade précoce. Seul le diagnostic précoce des mélanomes constitue la principale arme thérapeutique.

La prévention secondaire consiste essentiellement en une action de surveillance qui se divise en deux catégories :

- L'exérèse préventive des lésions à haut risque de transformation se limite à l'exérèse des « grands » nævus congénitaux.
- La surveillance des sujets à risque est indispensable.
  - un examen des parents, des enfants et de la fratrie des patients atteints de mélanome afin d'identifier les formes familiales (5 à 10 % des mélanomes) et de diagnostiquer les sujets à haut risque (nævus atypiques, nævus très nombreux) ;
  - dans le cadre d'un mélanome familial, un examen systématique des membres de la famille avec proposition d'une surveillance clinique annuelle à chacun des membres apparentés au premier degré, associé à une éducation de l'autosurveillance régulière et de la photo protection [2].

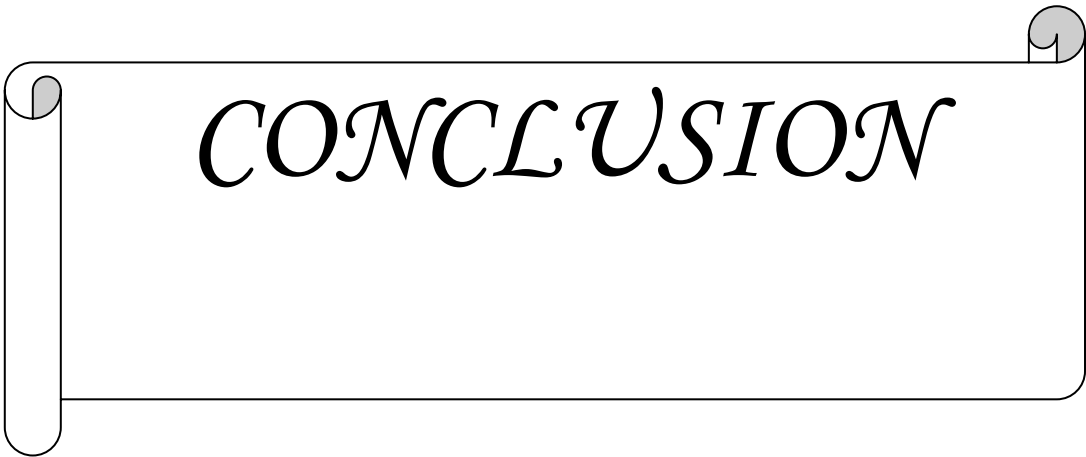


L'autosurveillance joue un rôle primordial dans la prévention de mélanome, ainsi le patient ou ses proches permettent le diagnostic dans la majorité des cas et seulement 20 % des mélanomes sont découverts par un médecin.

Cet apprentissage de l'autodépistage est d'autant plus nécessaire qu'un certain nombre de mélanomes encore mal définis ont un profil de croissance tumorale rapide sans lésion préexistante.

D'un point de vue pratique, l'autosurveillance peut être réalisée à un rythme mensuel ou bimestriel. Son efficacité 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, les régions rétro-auriculaires, etc.

L'autosurveillance devra faire l'objet d'un véritable enseignement lors d'une consultation qui inclura un examen complet des téguments avec si nécessaire, la réalisation de clichés photographiques. Seront expliqués lors de cette consultation la règle ABCDE, les principes d'utilisation d'un miroir, voire de l'aide d'un tiers [40].



*CONCLUSION*

L'étude des cas de mélanomes colligés dans les cabinets de dermatologie privé et dans les différents laboratoires d'anatomie pathologique d'Agadir sur une période de 8 ans, nous a permis de définir les particularités épidémiologiques et cliniques du mélanome dans la région d'Agadir.

C'est une tumeur dont l'incidence continue à augmenter vue que 54% des cas ont été enregistré au cours des quatre dernières années d'où la nécessité de sensibiliser les praticiens vis-à-vis de cette tumeur.

Contrairement aux autres série marocaines (Casablanca et Marrakech), notre étude été marquée par une prédominance féminine qui est due probablement à l'exposition solaire accrue et à la modification des habitudes vestimentaire de la population féminine et à la participation de la femme dans la vie active.

Un âge de survenu tardif avec un âge moyen de 56 ans.

Une localisation préférentielle au niveau des membres inférieurs et plus particulièrement plantaire 37,28%, ce qui est similaire à celle des pays maghrébins et africains.

Un indice de Breslow élevé, ainsi 59% des malades présentaient un indice de Breslow supérieur à 4mm témoignant d'un retard à la consultation et au diagnostic.

Ainsi, malgré la rareté du mélanome dans notre pays, celui-ci comporte certains facteurs de mauvais pronostic à savoir : l'âge avancé, la localisation acrale, l'indice de Breslow élevé.

A la lumière de ces résultats nous ne pouvons qu'insister sur les recommandations suivantes :

- élaborer des programmes de sensibilisation et de prévention contre le mélanome ;
- rechercher les lésions suspectes lors de tout examen clinique ;
- exciser toute lésion suspecte. Cette exérèse doit être complète et pratiquer un examen histologique systématique ;
- reconnaître les sujets à haut risque en particulier les sujets porteurs de nævus susceptible de dégénérer ;

- assurer une surveillance régulière pour les malades opérés d'un mélanome primitif ;
- multiplier les études multicentriques sur les mélanomes, ce qui nous permettra une approche épidémiologique rationnelle et objective ;
- insister sur la création d'un registre régional de cancérologie.



*ANNEXES*

# Annexe 1

## Fiche d'exploitation

Identité :

Nom, prénom

Sexe :

Origine :

Age :

Profession :

Numéro du dossier :

Service d'origine :

Antécédents:

Phototype :            I             II             III             IV             V

Nævus                                Nombre :                    Aspect :

Etat immunitaire :

ATCDs familiaux :

Autre :

Histoire de la maladie :

Délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic :

Aspects cliniques :

Mélanome sur :            Nævus                     De novo

Couleur :                    Homogène                     Hétérogène

                                  Noir             Achromique             Brun             Grisâtre

Site de la tumeur :

Dimension :

Bordure :                    Régulière                     Irrégulière

Asymétrie :                    Oui                     Non

Ulcération                      Oui                       Non

Modalités de progression :

Adénopathie :                      Oui                       Non

Siège :                      Taille :

Métastases cutanées                      Oui                       Non

Hépatomégalie :                      Oui                       Non

Splénomégalie :                      Oui                       Non

Autre signes cliniques :

Type anatomoclinique :

Mélanome à extension superficielle

Lentigo malin

Mélanome acrolentigineux

Mélanome nodulaire

Autres :

Histopathologie :

Nature mélanocytaire :

Critères architecturaux

Asymétrie des limites latérales :                      Oui                       Non

Invasion des couches superficielles du stratum malpighien :

Oui                       Non

Polymorphisme cellulaire :                      Oui                       Non

Involution des cellules en profondeur :                      Oui                       Non

Critères cytologiques :

Atypie cellulaire :                      Oui                       Non

Présence de mitoses :                      Oui                       Non

Indice de Breslow :                      <1mm                       ] 1-2mm]                       ] 2-4mm]   
>4mm

Niveau Clark :                      I                       II                       III                       IV                       V

Etat des marges d'exérèse :

---

Existence de régression :            Oui             Non

Existence d'ulcération :            Oui             Non

Marqueurs immunohistologiques :    Fait     Non fait

Métastases ganglionnaires :

Nombre :                            1             2-4             >4

Rupture capsulaire :            Oui             Non

Bilan d'extension :

Radiographie du poumon :

Echographie abdominale :

TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

TDM cérébrale :

Autre :

Classification :

Stade :                            I             II             III             IV

Traitement :

Chirurgie :

Curage ganglionnaire            Oui             Non

Immunothérapie :            Oui             Non

Radiothérapie :            Oui             Non

Chimiothérapie :            Oui             Non

Dacarbazine :           

Autre :           

Hormonothérapie :            Oui             Non

Evolution :

Récidive                             Intervalle :

Métastases viscérales             Intervalle :

Décès                             Intervalle :

Perdu de vue

Recul :



# *LES RESUMES*

## Le résumé :

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes. Lésion redoutable à haut potentiel métastatique. Au Maroc, à l'instar du reste des pays du Maghreb et de l'Afrique, malgré un ensoleillement important, la fréquence de cette tumeur reste relativement faible. Notre étude avait pour but de déterminer le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région d'Agadir.

Une étude rétrospective descriptive a été menée sur une période de 8 ans s'étalant entre 2000 et 2007, incluant tous les cas de mélanome cutané colligés dans les cabinets privés de dermatologie et le service d'anatomie pathologique de l'hôpital Hassan II ainsi que les laboratoires d'anatomie pathologique privés d'Agadir.

Cinquante neuf cas de mélanome cutané ont été recensés. Le taux annuel était de 7,37 cas par an.

L'âge moyen était de 56 ans et le sex-ratio (H/F) de 0,9. Un seul cas de mélanome familial a été rapporté. La taille tumorale moyenne était de 3,37cm. Le membre inférieur était le siège électif de la tumeur (61%) intéressant la région plantaire dans 37,28% des cas. Le mélanome acrolentigineux était le type anatomoclinique le plus fréquent (50,84%). L'indice de Breslow était supérieur à 4 mm dans 59% des cas.

Concernant la série des mélanomes cutanés colligés aux cabinets privés de dermatologie, (15 malades), la chirurgie d'exérèse a été préconisée dans 87% des cas, 13,33% des malades ont bénéficié d'une chirurgie palliative. Le traitement adjuvant a été proposé dans 33,33% des cas.

Au Maroc, le mélanome présente des particularités épidémiologiques et anatomocliniques similaires à celles retrouvées dans les études Maghrébines et Africaines et contrastantes avec les données de la littérature occidentale.

Le mauvais pronostic et la difficulté de prise en charge des mélanomes cutanés imposent un dépistage précoce de ces tumeurs.

## SUMMARY

The melanoma is a malignant tumour developed at the expense of mélanocytes. Frightening lesion with high metastatic potential. In spite of a sunny weather in Morocco as well as in the rest of the African and magherb countries, the frequency of this tumour remains relatively weak. The purpose of our study was to determine the epidemiologic profile of the cutaneous melanoma in the area of Agadir.

A descriptive retrospective study has been undertaken over a period of 8 years from 2000 to 2007, including all cases of cutaneous melanoma histologically confirmed, at the anatomopathology department of Hassan II hospital and private offices of dermatology and anatomopathology of Agadir.

Fifty nine cases of cutaneous melanoma were listed. The annual rate was from 7,37 cases a year. The average age was 56 years and the sex ratio (H/F) of 0,9. Only one case of familial melanoma was reported. The average tumoral size was 3,37cm. The lower member was the elective seat of the tumour (61%) interesting the plantar area in 37,28% of the cases. The acral lentiginous melanoma was the most frequent anatomoclinic type (50,84%). The index of Breslow was higher than 4 mm in 59% of the cases.

Concerning the series of the cutaneous melanoma at the private offices of dermatology (15 patients), the surgical excision was recommended in 87% of the cases, 13,33% of the patients profited from a palliative surgery. The auxiliary treatment was proposed in 33,33% of the cases.

In Morocco, the melanoma presents epidemiologic and anatomoclinic characteristics similar to those found in the Maghrébines and African studies and contrasting with the data of the Western literature.

The poor prognosis and the difficulty of assumption of responsibility of the cutaneous melanoma impose an early tracking of these tumours.

## ملخص

الميلانوما هو ورم خبيث ينمو على حساب خلايا تدعى ميلانوسيت. يعتبر الميلانوما من أخطر الأورام الجلدية نظرا لقدرته على الانتشار في جميع أعضاء الجسم. في المغرب و على غرار باقي دول المغرب العربي و إفريقيا فان نسبة هذا الورم تبقى رغم التعرض لأشعة الشمس الذي تعرفه هذه المناطق. الهدف من الدراسة التي قمنا بها يكمن في تحديد ابرز ضعيفة الخصائص الوبائية للميلانوما الجلدي في منطقة أكادير.

لقد قمنا بدراسة إستيعادية لإحصاء جميع حالات الميلانوما المسجلة بكل من عيادات القطاع الخاص للأمراض الجلدية و مختبر التشريح الطبي لمستشفى الحسن الثاني و كذلك مختلف مختبرات التشريح المرضي بالقطاع الخاص بمدينة أكادير خلال ثمان سنوات ( من 2000 إلى 2007).

تم إحصاء تسعة وخمسون حالة ميلانوما. معدل سن الإصابة بهذا الورم هو 56 سنة. الإناث هن الأكثر عرضة للإصابة بهذا المرض. تم تسجيل حالة واحدة للميلانوما العائلي. معدل حجم الورم هو 3.37 سنتيمتر. يتمركز الورم أساسا بالأطراف السفلى بنسبة 61% خصوصا بسفح الأرجل بنسبة 37,28%. يبقى الورم الميلاني للأطراف الأكثر انتشارا بنسبة 50,84%. سمك الورم تجاوز 4 مم في 59% من الحالات.

بالنسبة لحالات الميلانوما التي تم تسجيلها بالعيادات الخاصة للأمراض الجلدية (15 حالة), تم اعتماد الجراحة المتمثلة في استئصال الورم بنسبة 87%. 13,13% من المرضى استفادوا من جراحة ملطفة في حين تم اقتراح علاج مرافق في 33,33% من الحالات.

في المغرب يتميز الميلانوما بخصائص مشابهة لتلك الموجودة بالدراسات المغربية و الإفريقية و متناقضة مع الدراسات الغربية .

التنبؤ السيئ و صعوبة علاج الميلانوما يحتم تشخيص هذا الورم في مرحلة مبكرة.



*BIBLIOGRAPHIE*

1) **Thomas Maselis.**

Dépistage du mélanome et autres cancers cutanés.

*La Revue de la Médecine Générale avril 2003 ; 202 :170-72.*

2) **Di Cesare, A Antunes, F Truchetet.**

Mélanome.

*Encycl Méd Chir 2000 ; 98-595-A-10.*

3) **I. TROMME, P. RICHEZ.**

EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET DEPISTAGE DU MELANOME.

*Louvain medical 2007 ; 126, 6 : 190-200.*

4) **Patricia Ashton-Prolla, Lucio Bakos, Gerson Junqueira Jr, Roberto Giugliani, Sergio J. Azevedo, David Hogg.**

Clinical and Molecular Characterization of Patients at Risk for Hereditary Melanoma in Southern Brazil.

*J Invest Dermatol 2008; 128: 421-425.*

5) **Laurence Chérié-Challine, Jean-Michel Halna, Laurent Remontet.**

Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention.

*Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2004 ; 2: 5-8.*

6) **Jean-Luc Bulliard, Renato G.Panizzon, Fabio Levi.**

Prévention du mélanome en Suisse : où en sommes-nous ?

*Rev Med Suisse avril 2006 ; 2(63) :1122-25 .*

7) **Stefano Rosso, Francesco Sera, Nereo Segnan, Roberto Zanetti.**

Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: Results from a long-term follow-up study of Italian patients.

*Eur J Cancer 2008 ; 44:1275-1281.*

- 8) **P. PITCHEI, S. TCHAMDJA , G. NAPO-KOURA, P. BAKONDE,K. KPODZRO, K. TCHANGAÏ-WALLA.**  
LES CANCERS CUTANÉS EN CONSULTATION DERMATOLOGIQUE A LOMÉ (TOGO).  
*Médecine d'Afrique Noire 1997 ; 44 (1) :15-17.*
- 9) **F.BENNOUNA-BIAZ, M.Ait Ourhaoui, Habib.Dine, H.Lakhdar, B.Elguedri, A.Souadka, O.Sedarti, A.Sekkat.**  
Le melanome au Maroc.  
*Nouv.Dermatol. 1998 ;17 :56-59.*
- 10) **A.AMMAR-KHODJA, I.BENKAIDALI, K.ZOUHAIR, S.LAZRAK, T.ELOUAZANI, H.LAKHDAR, B.Fazaa.**  
mélanome malin au Maghreb.  
*Ann Dermatol Venereol.2003 ;130 :2S29-2S31.*
- 11) **AHRICH N, BELGNAOUI FZ , CHRAIBI, AIT OUGHAROUIL M, SENOUCI.K, MANSOURI.F, HASSAM B.**  
Les melanomes à Rabat.  
*Ann Dermatol Venereol 2005 ;132 :9S71-9S279.*
- 12) **Aicha LAKRAICHI.**  
Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région de Marrakech.  
*Thèse doctorat de medecine Marrakech 2007;n°70.*
- 13) **Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Per Gustavsson, Virginia Lope, Gonzalo López Abente and Marina Pollán.**  
Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden. *BMC Public Health 2008 Jan 25; 8:33.*
- 14) **Mathieu Boniol, Bruce K. Armstrong, and Jean-François Dore.**  
Variation in Incidence and Fatality of Melanoma by Season of Diagnosis in New South Wales, Australia.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(3). March 2006.*

- 15) **R. Hofmann–Wellenhof , E. Richtig, E. Santigli, R. Fink–Puches, W. Weger.**  
Assessing melanoma risk factors: How closely do patients and doctors agree?  
*Public Health 2008 ; 122 :1433–1439.*
- 16) **Vasiliki Nikolaou, Alexander J. Stratigos, Christina Antoniou, Vana Sypsa, Irene Stefanaki, Othonas Papadopoulos, Andreas D. Katsambas.**  
Seasonal pattern of the diagnosis of cutaneous melanoma: a hospital–based study in a Mediterranean country.  
*Inte J Dermatol Nov 2007 ; 46(11):1136–40.*
- 17) **Nelson Marcos Ferrari Júnior, Helena Muller, Manoel Ribeiro , Marcus Maia , José Antonio Sanches Júnior.**  
Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study.  
*Sao Paulo Med J. 2008 ; 126(1):41–7.*
- 18) **K. Zouhair, T. El Ouazzani, S.Lazrak, S.Azzouzi, H.Lakhdar.**  
Melanome cutané à Casablanca: à propos de 82 cas.  
*Les nouvelles dermatologiques 2004; 23 (16) : 346–349.*
- 19) **Mark A.Hurt, Maryland Heights, Missouri.**  
Types of melanoma?  
J Am Acad Dermatol 2008;58:1059–60.
- 20) **M. O. A. Samaila, A. H. Rafindadi.**  
Pattern of Cutaneous Malignant Melanoma in Zaria, Nigeria.  
*Ann Afr Med 2006; 5 (1) : 16 – 19.*
- 21) **Konstantinos Lasithiotakis, Sabine Krüger–Krasagakis, Aglaia Manousaki, Despinaloannidou, Ioannis Panagiotides, and Androniki Tosca.**  
The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece.  
*Int J Dermatol 2006 ; 45: 397–401.*



- 22) **Eduardo NAGORE, Vicente OLIVER, Rafael BOTELLA-ESTRADA, Salvador MORENO-PICOT, Carlos GUILLÉN and José M. FORTEA.**

Clinicopathological Analysis of 1571 Cutaneous Malignant Melanomas in Valencia, Spain: Factors Related to Tumour Thickness.

*Acta Derm Venereol 2006; 86: 50-56.*

- 23) **Jeremy P. Banky, John W. Kelly, Dallas R. Josephine, M. Yeatman, John P. Dowling.**

Incidence of New and Changed Nevi and Melanomas Detected Using Baseline Images and Dermoscopy in Patients at High Risk for Melanoma.

*Arch Dermatol 2005 Aug ; 141(8):998-1006.*

- 24) **Veronique Bataille, Esther de Vries .**

Melanoma—Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention.

*BMJ 2008; 337:29-37.*

- 25) **F. Bellier-Waast , P. Perrot , F. Duteille , J.F. Stalder ,S. Barbarot , M. Pannier.**

Surgical treatment for giant congenital nevi: What psychosocial effect for child and family? *Ann Chir Plast Esthet 2008 ; 53 : 408-414.*

- 26) **F. Benoit-Durafour , J.-L. Michel , W. Godard , V. Chalencon, C. Marzzocchi , F. Chalencon .** Mélanome néonatal sur nævus géant congénital.

*Ann Dermatol Venereol novembre 1999 ; 126 (11) : 813.*

- 27) **P. Galinier , O. Bouali , L. Lamant , J. Guitard , B. Salazard .**

Malignant melanoma on congenital naevus: a case of degeneration in a 6-month-old child with severe histological criteria.

*J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009 Jan ; 62(1):96-7.*

- 28) **Richard P. Gallagher, John J. Spinelli, and Tim K. Lee .** Tanning Beds.

Sunlamps, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma.

*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 Mar ; 14(3):562-6.*

- 29) **Chamelli Jhappan , Frances P Noonan, Glenn Merlino.**

Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma.

*Oncogene 2003 May 19; 22(20):3099-112.*

- 30) **BARBARA A, GILCHREST, MARK S. ELLER, ALANC. GELLER, MINA YAAR .**  
THE PATHOGENESIS OF MELANOMA INDUCED BY ULTRAVIOLET RADIATION.  
N Engl J Med ; 1999 Sep 2;341(10):766–7.
- 31) **Abdelkbir Romli**  
Le mélanome: étude à propos de 10 cas et revue de la littérature.  
*Thèse numéro 125 ;Rabat 2005.*
- 32) **Marianne Berwick, Bruce K. Armstrong, Leah Ben–Porat, Judith Fine ,Anne Kricker ,  
Carey Eberle , Raymond Barnhill.**  
Sun Exposure and Mortality From Melanoma .  
*J Natl Cancer Inst 2005 February ; 97 (3): 195–199.*
- 33) **Nityanand Maddodi and Vijayasradhi Setaluri.**  
Role of UV in Cutaneous Melanoma.  
*Photochem Photobiol 2008 ; 84: 528–536*
- 34) **H. Irene Hall, Donald R. Miller, Joseph D. Rogers, Barbara Bewerse, MS Atlanta,  
Georgia et al.**  
Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States.  
*J Am Acad Dermatol 1999 Jan; 40(1):35–42.*
- 35) **Anne Vingaard Olesen, Erik Thorlund Parner, Preben Bo Mortensen, Henrik Toft  
sorensen, and Jorn Olsen.**  
Prenatal Risk Factors for Cutaneous Malignant Melanoma: Follow-up of  
2,594,783 Danes  
Born from 1950 to 2002 .  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009 Jan;18(1):155–61*
- 36) **Kenji Shibuya, Colin D Mathers, Cynthia Boschi–Pinto, Alan D Lopez and Christopher  
JL Murray.**  
Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. results for  
the global burden of disease 2000.  
*BMC Cancer 2002; 2:37.*

- 37) **L. Moussaid , H. Benchikhi , E.H. Boukind , S. Sqalli , N. Mouaki , F. Kadiri , H. Lakhdar**  
Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc Etude de 120 malades.  
*Ann Dermatol Venereol janvier 2004 ; 131(1) : 29-33.*
- 38) **S. El Mesbahi, K. Zhouhair, T. El Ouzzani, S. Azzouzi, H. Lakhdar.**  
Mélanome malin à casablanca : une tumeur à ne pas méconnaître.  
*Journal du praticien 2005 ; tome XIV supplément : 21.*
- 39) **B. Fazaa , M. Zghal ,C. Bailly , F. Zeglaoui , S. Goucha , I. Mokhtar , M. Kharfi , et al**  
Mélanome et xeroderma pigmentosum : 12 cas .  
*Ann Dermatol Venereol juin 2001 ; 128 (4) :503-506.*
- 40) **P. Vereecken, M. Laporte, B. De Donder, A. Van Staey,H. Boonen, M. Heenen et al.**  
La stratégie de prévention et de dépistage du mélanome cutané  
*Rev Med Brux 2006. 27(4): S233-S238.*
- 41) **R. P. Braun L. French J.-H. Saurat**  
Mélanome malin : «state of the art» dans le diagnostic  
*Rev Méd Suisse 2005 ;16 : 1086-93.*
- 42) **Holger A. Haenssle, Kjell M. Kaune, Timo Buhl, Kai-Martin Thoms, et al.**  
Melanoma arising in segmental nevus spilus: Detection by sequential digital dermatoscopy.  
*J Am Acad Dermatol 2009;21 :1-24.*
- 43) **Paolo Carli, Vincenzo de Giorgi, Alessandra Chiarugi, et al.**  
Addition of dermoscopy to conventional nakedeye examination in melanoma screening: A randomized study  
  
*J Am Acad Dermatol; 2004 May; 50(5):683-9.*

44) **MAJ J. Scott Henning, Stephen W. Dusza, MPH, et al.**

The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy

*J Am Acad Dermatol*; 2007 Jan;56(1):45-52.

45) **Seth B. Forman, Tammie C. Ferringer, Steven J. Peckham, Scott R. Dalton, Geoff T. Sasaki, Lester F. Libow, Dirk M. Elston.**

Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma?

*J Am Acad Dermatol* 2008 Jun;58(6):1013-20.

46) **Ricardo A. Pollitt, Christina A. Clarke, Sarah J. Shema, Susan M. Swetter.**

California Medicaid Enrollment and Melanoma Stage at Diagnosis A Population-Based Study

*Am J Prev Med* 2008 Jul;35(1):7-13.

47) **J Meirion Thomas and Victoria Giblin.**

Cure of cutaneous melanoma.

*BMJ* 2006; 332;987-988.

48) **Filippo de Braud , David Khayat , Bin B.R. Kroon , Riccardo Valdagni , Paolo Bruzzi , Natale Cascinelli .**

Malignant melanoma.

*Crit Rev Oncol Hematol* 2003 ; 47:35\_63.

49) **Konstantinos Lasithiotakis, Sabine Krüger-Krasagakis, Aglaia Manousaki, Despina Ioannidou, Ioannis Panagiotides, Androniki Tosca.**

The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece.

*Int J Dermatol* 2006 ; 45, 397-401.

50) **R. Dummer, M. Hess Schmid, G. Burg, J. Hafner.**

Naevi mélanocytaires et mélanome cutané.

*Forum Med Suisse* mars 2002;106:224-31.

51) **GERTJ. SMALBERGER, DANIELMARKSIEGEL & AMOR KHACHEMOUNE.**

Lentigo maligna.

*Dermatol Ther* 2008 ; 21 :439-446.

52) **G. Napo-Koura, P. Pitche, K. Tchangai-Walla, K. James ; K Kpodzro.**

Skin cancers in Togo.

*Bull Cancer Septembre 1997 ; 84 (9): 877-9.*

53) **V. Lichte, H. Breuninger, G. Metzler, H.M. Haefner ,M. Moehrle.**

Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs.three-dimensional histology.

*Br J Dermatol* 2009; 160: 591-599.

54) **F. Laveau , C. Picot , O. Dereure , J. Guilhou , B. Guillot .**

Mélanome métastatique de primitif inconnu .

*Ann Dermatol Venereol septembre 2001 ; 128 (8-9) : 893-898.*

55) **Amy M. Linabery,Julie A. Ross.**

Trends in Childhood Cancer Incidence in the U.S. (1992-2004)

*Cancer* 2008 Jan 15;112(2):416-32.

56) **B. Mercadier, W. Hu, S. Valentin, B. Sassolas .**

Mélanome malin achromique : à propos de trois cas  
Amelanotic malignant melanoma:  
about three cases

*Ann Chir Plast Esthet* 2007 ;52 : 68-70.

57) **Pratibha Ramani , T. Chandrasekar, Vinod Narayanan, N. Anuja, R. Karthikeyan, Siva**

**Reddy, B. Senthilnathan.**

Desmoplastic malignant melanoma of alveolus A rare entity.

*Oral Oncology EXTRA* (2006) 42 :291- 294.

58) **Carrie P. Gosselink, Joseph L. Sindone, FACFAS,Bernard J. Meadows, Amir**

**Mohammadi, Marilyn Rosa.**

Amelanotic Subungual Melanoma: A Cas Report.

*Foot Ankle Surg MARCH/APRIL 2009 ; 48(2):220-24.*

59) **J. Andrew Carlson, MDa, Jeffrey S. Ross, Andrzej J. Slominski.**

New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma.

*Clin Dermatol 2009 Jan-Feb; 27(1):75-102.*

60) **J. Andrew Carlson, Jeffrey S. Ross, Andrzej J. Slominski.**

New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma.

*Clinics in Dermatology (2009) 27 ;75-102.*

61) **Michael J. Payette, MBA, Marilyn Katz III, Jane M. Grant-Kels.**

Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report.

*Clin Dermatol 2009 ; 27 : 53-74.*

62) **Darrell S. Rigel.**

Malignant Melanoma: Perspectives on Incidence and Its Effects on Awareness, Diagnosis, and Treatment.

*Cancer J Clin 1996 ; 46 : 195 - 198.*

63) **Filippo de Braud , David Khayat , Bin B.R. Kroon , Riccardo Valdagni , Paolo Bruzzi , Natale Cascinelli .**

Malignant melanoma.

*Crit Rev Oncol Hematol 2003; 47:35\_63.*

64) **C. PIÉRARD-FRANCHIMONT , G.E. PIÉRARD.**

COMMENT J'EXPLORE... un patient atteint de mélanome : actualisation d'un algorithme.

*Rev Med Liege 2006; 61 (12) : 837-843.*

65) **Julia Newton Bishop, Mark Harland, Juliette Randerson-Moor, D Timothy Bishop**

Management of familial melanoma.

*Lancet Oncol 2007; 8: 46-54*

**66) S. Négrier, P. Saiag et le groupe de travail SOR et SFD.**

Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé).

*Bull Cancer* avril 2006 ; 93(4) :371-84.

**67) A.L. Dancey , B.S. Mahon , S.S. Rayatt .**

A review of diagnostic imaging in melanoma.

*J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 1275-83.

**68) G.W. Goerres, H.C. Steinert.**

Tomographie à émission de positons et mélanome malin.

*Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2001; 25(6) :355-360.

**69) O. Trost , A.M. Danino , N. Kadlub , S. Dalac , C. Hervé , G. Malka.**

Ganglion sentinelle dans le mélanome malin de bas stade : état des lieux en France en 2003.

*Ann Chir Plast Esthet* 2005 ;50 :99-103.

**70) Andrea Fernandes de Oliveira, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos, Thaís Cardoso de Mello Tucunduva.**

Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma.

*Acta Cir Bras* 2007 ;7(6):469-74.

**71) John F Thompson, Richard A Scolyer, Richard F Kefford.**

Cutaneous melanoma

*Lancet* 2005; 365: 687-701.

**72) Lavie, C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.-J. Grob, R. Légré, G. Magalon.**

Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature.

*Ann Chir Plast Esthet* 2007 ; 52 : 1-13.

73) **F Léonard, S Maillard, P Meyer, E Moreau, F Renard, JY Roche et al.**

Prise en charge des patients adultes atteints de melanome cutane MO.

*Ann Dermatol Venerol* 2005 ; 132 :10579-85.

74) **S. Abraham V. Piguet.**

Mélanome et génomique.

*Rev Med Suisse* 2002 ; 619.

75) **K. Stoitchkov, T. Le Bricon.**

Marqueurs biologiques actuels de progression du mélanome cutané.

*Ann Biol Clin (Paris) Mars-Avril* 2000 ; 58(2) :157-65.

76) **Francine JOTEREAU, Nathalie LABARRIÈRE, Nadine GERVOIS, Marie-Christine PANDOLFINO, Brigitte DRENO.**

L'immunothérapie passive du mélanome.

*Bull Cancer* 2003 ; 90 (7) : 583-6.

77) **R. Molife, B.W. Hancock.**

Adjuvant therapy of malignant melanoma.

*Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44 (81):102.

78) **B.Dreno.**

Interferon et melanoma.

*La revue de médecine interne* 2002 ; 23 suppl 4 : 489s-493.

79) **S. NÉGRIER , P. SAIAG, B. GUILLOT, O. VEROLA, C. BAILLY, D. CUISSOL.**

Prise en charge des patients adultes atteints de mélanome cutané sans métastases à distance.

*Ann Dermatol venereol* 2005 ; 132 :42-51

80) **Angela Jack, Christopher Boyes, Nebil Aydin, Khorshed Alam, Marc Wallack.**

The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies.

*Surg Oncol* 2006 ;15 :13-24.



**81) Véronique QUILLIEN ;Thierry LESIMPLE ;Louis TOUJAS.**

Thérapies cellulaires vaccinales dans le mélanome.

*Bull Cancer 2003 ; 90 (8-9) : 722-33.*

**82) N. Penel , J. Bonneterre.**

Thérapie génique du mélanome : synthèse des études cliniques publiées.

*La revue de médecine interne 2003 ; 24 : 443-451.*

**83)James M. McLoughlin, Jonathan S. Zager, Vernon K. Sondak, Lawrence B. Berk.**

Treatment Options for Limited or Symptomatic Metastatic Melanoma.

*Cancer Control July 2008; 15(3): 239.*

**84) F. J. Lejeune M. Matter.**

Prise en charge du mélanome malin cutané au stade de tumeur primaire .

*Rev Med Suisse 11/2008;(4) :17.*

**85) Simone Lee Harrison, Robert MacLennan, Petra Gertraud Buettner.**

Sun Exposure and the Incidence of Melanocytic Nevi in Young Australian Children.

*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev September 2008 ;17(9):195-199 .*

**86) Marcia S. Driscoll , PharmD, Jane M. Grant-Kels.**

Hormones, nevi, and melanoma: An approach to the patient.

*J AM ACAD DERMATOL December 2007;57(6):919-31.*

**87) Mark I. Gimbel, Keith A. Delman, Jonathan S. Zager.**

Therapy for Unresectable Recurrent and In-Transit Extremity Melanoma.

*Cancer Control July 2008 ; 15 (3) :225-32.*

**88) Catherine Prost-Squarcioni.**

Histologie de la peau et des follicules pileux.

MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 131-7.

**89) C. Prost-squarcioni , S. Fraitag , M. Heller , N. Boehm .**

Histologie fonctionnelle du derme .

*Ann Dermatol Venereol janvier 2008 ; 135(1P3) : 5-20.*

90) **BARBARA A. G ILCHREST, MARK S. ELLER, ALAN C. GELLER, Mina YAAR.**

THE PATHOGENESIS OF MELANOMA INDUCED BY ULTRAVIOLET RADIATION.

*N Engl J Med; 340 (17): 1341-1348.*

91) **C Fortes, S Mastroeni, F Melchi, M A Pilla, G Antonelli, D Camaioni, M Alotto and P**

**Pasquini.** A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma .

*Int J Epidemiol 2008 ;37:1018-1029R.*

Rapport-Gratuit.com