

# ABREVIATIONS

## Liste des Abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- BCG : Bacille Calmette Guerin
- CDK : cyclin-dependant-kinase
- CHU : Centre Hospitalo Universitaire
- 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
- MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
- ORL : Oto-rhino-laryngologie
- 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

# PLAN

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Rappel histologique de la peau et du système mélanocytaire.....</b>	<b>3</b>
<b>Patients et Méthode d'étude.....</b>	<b>8</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>13</b>
<b>I. Epidémiologie.....</b>	<b>14</b>
1–Fréquence.....	14
2–Répartition selon le sexe.....	15
3–Répartition selon l'âge.....	16
4–Profession.....	17
5–Origine des malades.....	17
6–Phototype.....	18
7–Association nævus et mélanome.....	19
<b>II. Aspects cliniques.....</b>	<b>19</b>
1–Circonstances de découverte.....	19
2–Délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic.....	19
3–Topographie.....	19
4–Description clinique du mélanome.....	21
5–Formes cliniques .....	22
<b>III. Aspects histopathologiques.....</b>	<b>25</b>
1–Nature mélanocytaire.....	25
2–Diagnostic de malignité. ....	25
2–1 Critères architecturaux. ....	25
2–2 Critères cytologiques. ....	25
3–Histopronostic. ....	26
3–1 Indice de Breslow.....	26
3–2 Niveau de Clark. ....	26

3-3 Régression.....	27
3-4 Ulcération.....	27
4-Etrat des marges d'exérèse. ....	27
<b>IV. Bilan d'extension :</b> .....	30
1-Clinique .....	30
2-paraclinique. ....	31
<b>V. Classification.</b> .....	32
<b>VI. Traitement.</b> .....	32
<b>VII. Evolution.</b> .....	33
 <b>Discussion.</b> .....	35
<b>I. Epidémiologie.</b> .....	36
1– Fréquence. ....	36
2-Répartition selon le sexe. ....	37
3-Répartition selon l'âge. ....	38
4- Topographie. ....	39
<b>II. Facteurs de risque.....</b>	41
1– Rôle des ultraviolets. ....	41
2– Association nævus et mélanome. ....	42
3– Facteur héréditaire. ....	47
4– Rôle du traumatisme. ....	47
5– Facteur hormonal. ....	48
6– Etat immunitaire. ....	48
7– Mélanome et xeroderma pigmentosum. ....	49
<b>III. Diagnostic clinique du mélanome.</b> .....	51
1– Diagnostic positif clinique. ....	51
2– Formes cliniques. ....	54
2-1 Mélanome à extension superficielle.....	55
2-2 Mélanome nodulaire. ....	56

2-3 Lentigo malin .....	58
2-4 Mélanome acrolentigineux .....	59
2-5 Mélanome métastatique de primitif inconnu .....	61
2-6 Mélanome de l'enfant.....	62
2-7 Mélanome achromique .....	63
2-8 Mélanome desmoplastique .....	64
<b>IV. Histopathologie.</b> .....	<b>65</b>
1- Conditions techniques de l'examen .....	65
2- Nature mélanocytaire. ....	66
3- Critères du diagnostic de malignité. ....	66
3-1 Critères architecturaux .....	66
3-2 Critères cytologiques. ....	67
4- Histopronostic. ....	68
4-1 Indice de Breslow. ....	68
4-2 Niveau de Clark. ....	69
4-3 Ulcération. ....	70
4-4 Régression. ....	70
<b>V. Bilan d'extension.</b> .....	<b>72</b>
1- Clinique. ....	72
2- Para clinique. ....	72
2-1. Radiographie pulmonaire .....	73
2-2 Echographie abdominale. ....	73
2-3 TDM thoraco-abdomino-pelvienne. ....	73
2-4 TDM cérébrale. ....	73
2-5 Autres examens para cliniques. ....	74
<b>VI. Classifications.</b> .....	<b>78</b>
<b>VII .Pronostic.</b> .....	<b>83</b>
1- Facteurs cliniques.....	83
1-1 Age. ....	83

1-2 Sexe .....	83
1-3 Localisation anatomique .....	84
1-4 Type anatomoclinique .....	84
1-5 Stade de la tumeur .....	84
2- Facteurs histologiques.....	84
2-1 Indice de Breslow .....	84
2-2 Niveau de Clark .....	85
2-3 Ulcération .....	86
2-4 Statut ganglionnaire .....	86
3- Facteurs biologiques.....	86
3-1 Métabolites et précurseurs de la mélanogénèse .....	86
3-2 Antigènes associés au mélanome.....	87
<b>VIII .Traitement ..</b>	<b>88</b>
1- Moyens.....	88
1-1 Traitement chirurgical .....	88
1-2 Immunothérapie .....	92
1-3 Chimiothérapie .....	100
1-4 Radiothérapie .....	102
1-5 Hormonothérapie. ....	103
2- Indications.....	103
2-1 Stade de la tumeur locale. ....	103
2-2 Stade de la tumeur régionale. ....	104
2-3 Stade métastatique. ....	106
<b>IX .Evolution.....</b>	<b>108</b>
<b>X .Surveillance .....</b>	<b>110</b>
<b>XI .Prévention.....</b>	<b>113</b>
<b>Conclusion. ....</b>	<b>115</b>

Résumés.....	118
<b>Bibliographie.....</b>	<b>124</b>

# INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes. Quatre vingt dix pour cent (90%) de ces tumeurs sont des mélanomes cutanés qui naissent des cellules mélanocytaires de la peau.

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.

Le mélanome fait l'objet toujours de plusieurs études vu sa gravité, son polymorphisme clinique et surtout ses difficultés thérapeutiques.

Le pronostic du mélanome reste sombre, vu son potentiel métastatique important. Il repose essentiellement sur des données anatomopathologiques, de ce fait, toute lésion cutanée suspecte de mélanome doit faire l'objet sans délai d'une biopsie exérèse pour établir le diagnostic à un stade plus précoce et donc compatible avec un traitement à visée curative.

Cette évaluation anatomopathologique du pronostic reste le meilleur guide pour poser l'indication thérapeutique qui comprend outre, la chirurgie : traitement de première intention, l'immunothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La gravité du pronostic de ce cancer en cas de découverte tardive et l'identification des facteurs de risque convergent fortement vers la nécessité de détecter et de traiter la lésion à un stade précoce, et intensifier les mesures de prévention afin d'optimiser au mieux le pronostic.

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



# **RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU ET DU SYSTEME MELANOCYTAIRE**

## I- Rappel histologique de la peau

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

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

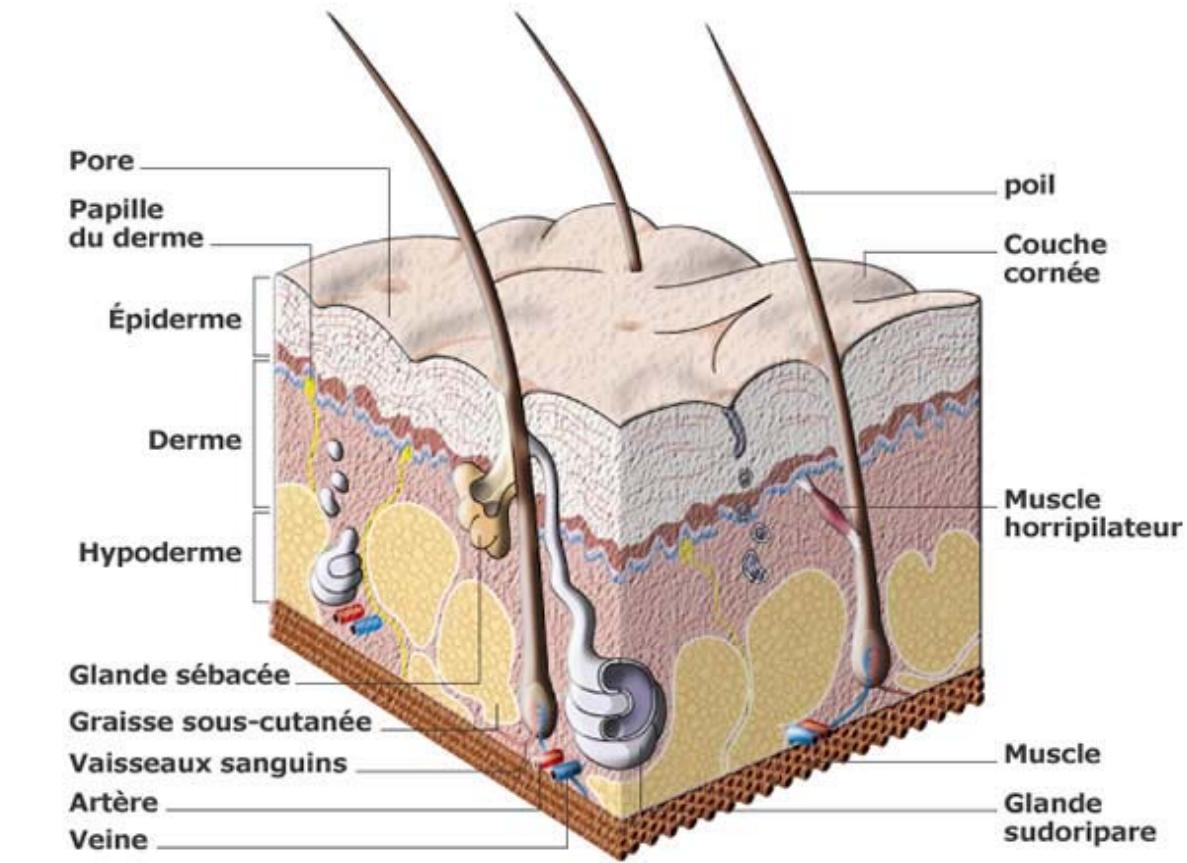
Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensitives libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins du tissu adipeux [1] (schéma 1).

Sché  
ma  
1 : les  
diffr  
entes  
struct  
ures  
de la  
peau

II-  
Rap  
pel  
hist  
olog  
ique

du



## système mélanocytaire

Les mélanocytes constituent 5% des cellules totales de l'épiderme [2], ils sont situés principalement dans la couche basale de l'épiderme. Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils sont dépourvus de systèmes de jonction inter-cellulaire avec les cellules voisines.

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des cellules arrondies et claires, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme. Les dendrites ne sont pas vues (schéma 2). Plusieurs réactions immunohistochimiques ont été développées pour améliorer le diagnostic histologique des tumeurs mélaniques ; le marquage obtenu est un marquage

cytoplasmique du corps cellulaire et des dendrites : l'anticorps anti-protéine S100 est très sensible mais peu spécifique, l'anti-corps HMB 45 est spécifique mais peu sensible.

En microscopie électronique à fort grossissement, les mélanocytes présentent des filaments intermédiaires de vimentine, un abondant réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi bien développé et surtout des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation. Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils présentent des contacts focaux apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale (Schéma 3) [3].

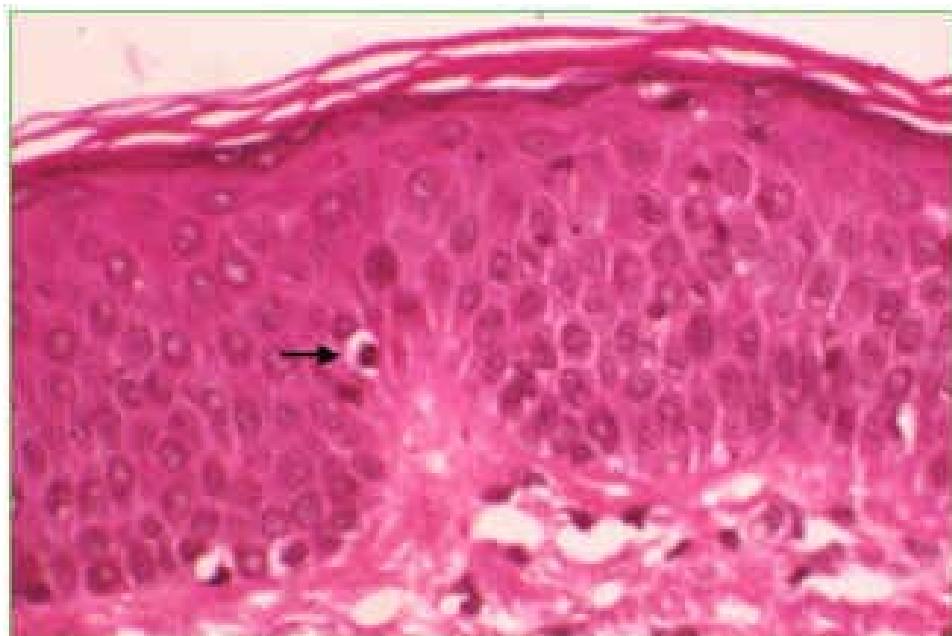


Schéma 2 : mélanocyte en microscopie optique [3]

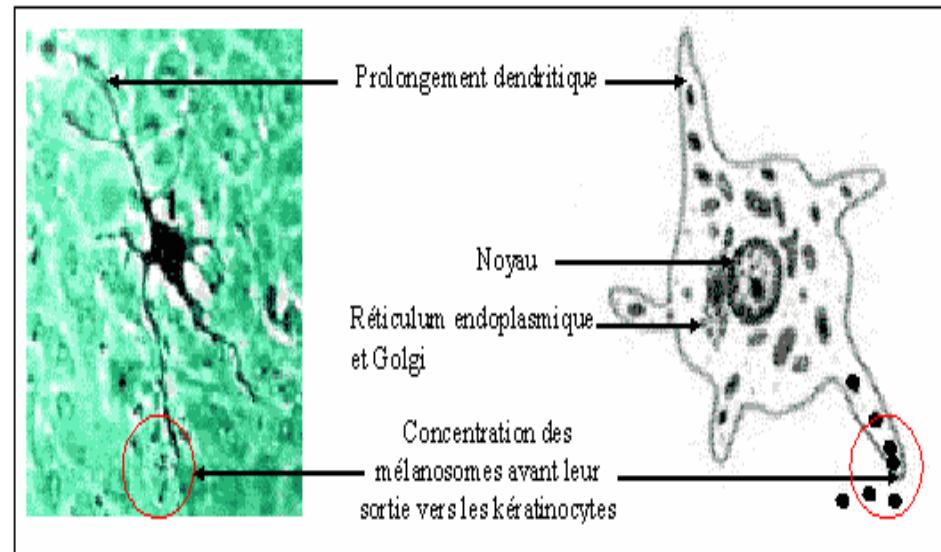


Schéma 3 : mélanocyte en microscopie électronique [1]

**PATIENTS**

---

**&**

**METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique, 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, seuls les cas confirmés par l'examen anatomopathologique ont été pris en considération. Ainsi, notre étude a comporté deux étapes : la première étape de 1996 jusqu'à 2000 a concerné uniquement les laboratoires privés d'anatomie pathologique de Marrakech à savoir le "laboratoire ZOHOR " et le "laboratoire IBN ROCHD", la deuxième étape du 2000 à 2006 a inclus en plus le service de dermatologie et le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Une fiche d'exploitation a été mise au point. Celle-ci comportait:

- des données épidémiologiques: l'âge, le sexe, l'origine, la profession, le phototype et des informations sur les antécédents éventuels de nævus.
- des données cliniques: le délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic, le siège électif, l'aspect clinique et le type anatomo-clinique.
- des données 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 éventuelle (voir fiche d'exploitation).

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

## 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 :



# **RESULTATS**

## I- Epidémiologie

### 1- Fréquence

Cinquante cas de mélanome ont été recensés dans le service de dermatologie et dans les laboratoires d'anatomie pathologique comme suit :

- Service de dermatologie : 12 malades ;
- Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI : 11 malades dont 8 du service de dermatologie ;
- Laboratoire ZOHOR : 32 cas ;
- Laboratoire IBN Rochd : 3 cas.

Ainsi, on a noté 50 cas de mélanome cutané sur une période de 11 ans, ce qui correspond à un taux annuel moyen de 4,5 cas par an.

Nous remarquons une augmentation du nombre des cas de mélanome puisque plus de 50% de nos cas ont été diagnostiqués pendant les quatre dernières années (figure 1).

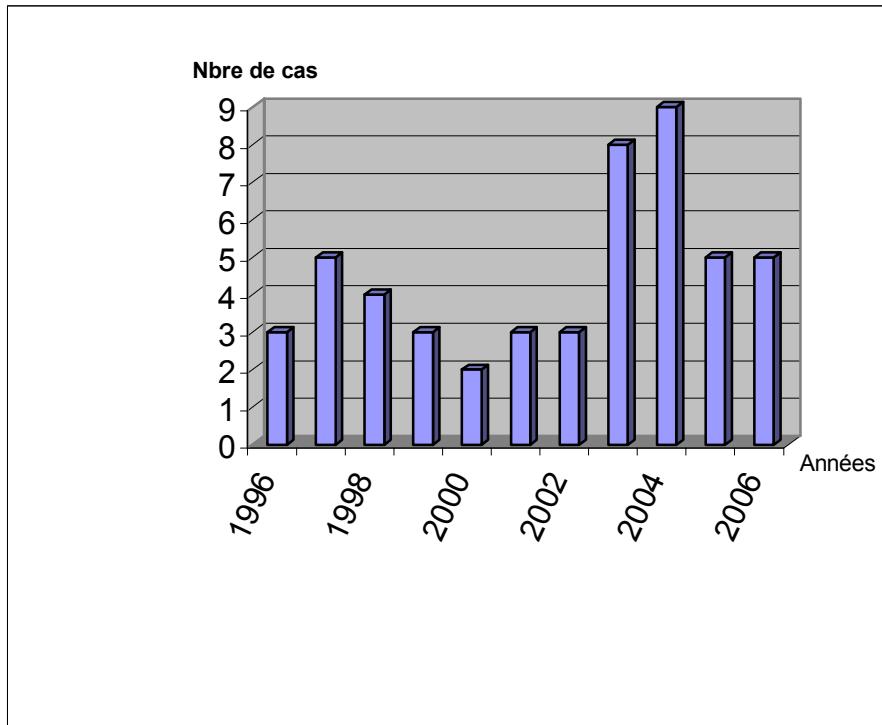


Figure1 : Répartition annuelle des cas de mélanome cutané

## 2- Répartition selon le sexe

Sur 50 cas de mélanome, nous avons relevé 30 cas de sexe masculin soit 60 % et 20 cas de sexe féminin soit 40 %, ce qui correspond à un sex-ratio homme/femme de 1,5 (figure 2).

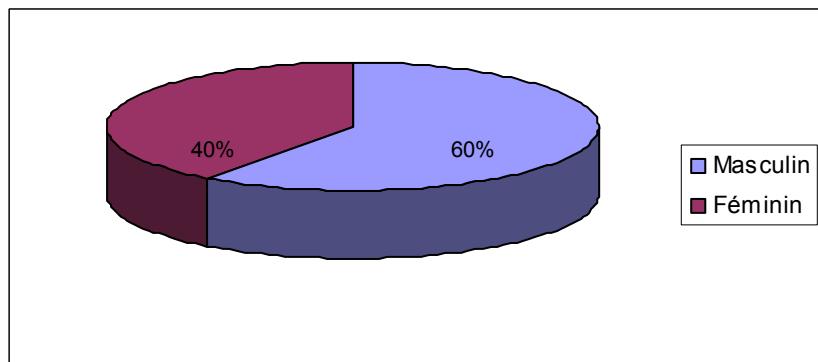
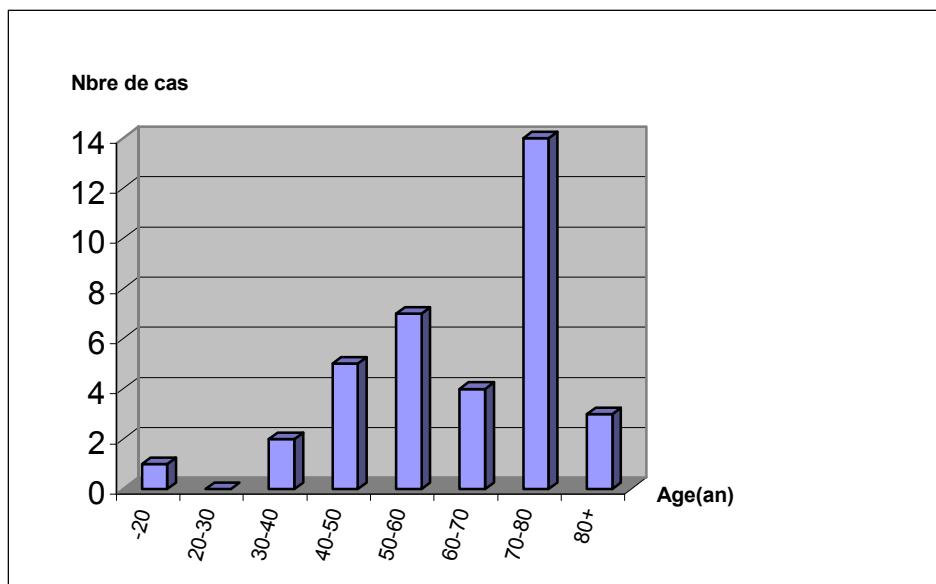


Figure2 : Répartition des cas de mélanome cutané selon le sexe

## 3- Répartition selon l'âge

L'âge a été précisé dans 72% des cas. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 62 ans avec des extrêmes de 16 et 90 ans.

Nous remarquons que la fréquence du mélanome augmente parallèlement à l'âge avec un maximum qui se situe entre 70 et 80 ans pour les deux sexes. Par ailleurs, on a noté un seul cas de mélanome cutané survenant avant l'âge de 20 ans, il s'agissait d'une fille de 16 ans qui présentait un mélanome nodulaire sur un terrain de xeroderma pigmentosum (figure 3 et tableau I).



**Figure 3 : Répartition des cas de mélanome cutané selon l'âge**

**Tableau I : Répartition des cas de mélanome selon le sexe et l'âge**

Sexes Age	Nombre		Pourcentage	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
< 20 ans	0	1	0	5
[30- 40 ans [	2	0	6,67	0
[40-50 ans [	0	5	0	25
[50-60 ans [	5	2	16,67	10
[60-70 ans [	4	0	13,33	0
[70-80 ans [	8	6	26,67	30
>80	2	1	6,67	5
Non précisé	9	5	30	25
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

#### **4- Profession**

Concernant la série des malades colligés au service de dermatologie CHU Mohamed VI, cinq malades soit environ 42% étaient des agriculteurs.

#### **5- Origine des malades**

Vu le mode de recrutement de nos malades, nous avons analysé juste l'origine des douze patients qui étaient hospitalisés au service de dermatologie du CHU Mohamed VI, ainsi nous constatons que la majorité de nos malades sont issus du milieu rural avec 75% (tableau II).

**Tableau II : Origine des malades atteints de mélanome cutané**

Origine	Féquence	Pourcentage (%)
Rural	8	75
Urbain	4	25
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

## **6- Phototype des malades**

Le phototype n'a été précisé que pour les malades hospitalisés au service de dermatologie du CHU Mohamed VI, ainsi sept malades soit environ 58% avaient un phototype III (tableau III).

**Tableau III: Phototype des malades hospitalisés au service de dermatologie**

Phototype	Fréquence	Pourcentage (%)
I	1	8 ,33
II	1	8,33
III	7	58,33
IV	3	25
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

## **7- Association nævus et mélanome**

Concernant les malades qui étaient hospitalisés au service de dermatologie, un seul cas de mélanome cutané sur nævus préexistant a été enregistré, ce qui réalise un taux de 8,33% des cas.

## **II- Aspects cliniques du mélanome**

### **1- Circonstances de découverte**

Dans la série des malades qui étaient hospitalisés au service de dermatologie, la lésion tumorale était le motif de consultation le plus fréquent avec 9 cas soit 75%, deux malades soit 17% consultaient pour des métastases, la découverte du mélanome était fortuite lors d'un examen clinique systématique chez une malade qui consultait pour prurit généralisé.

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

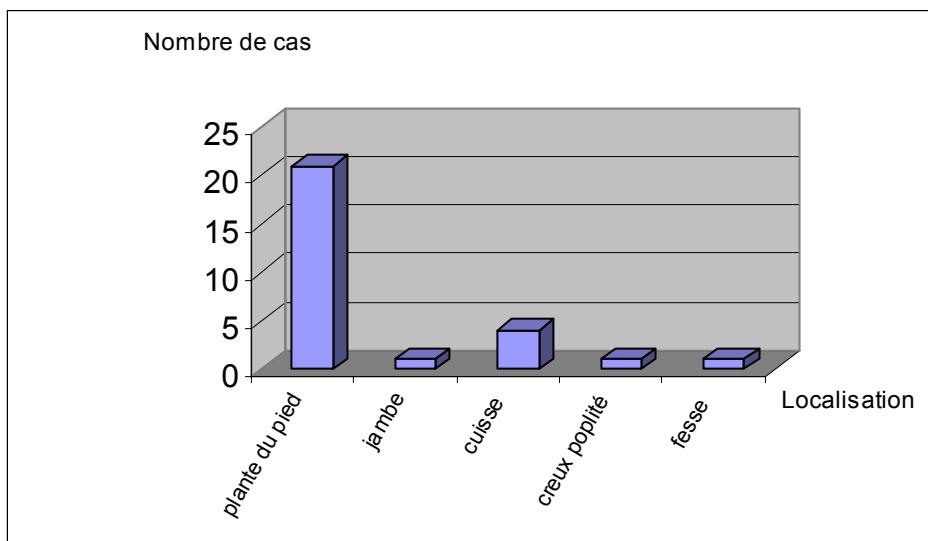
Le délai entre l'apparition de la tumeur mélanique et le diagnostic n'a été mentionné que pour les malades du service de dermatologie du CHU Mohamed VI, ainsi le délai moyen était de 9 mois avec des extrêmes de un et de vingt quatre mois.

### **3- Topographie**

Le maximum des cas que nous avons rapporté, siégeait au niveau du membre inférieur : 28 cas soit 56% (tableau IV). La localisation la plus fréquente parmi ces 28 cas était la plante du pied avec 21 cas soit 75% (figure 4)

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

Siège	Fréquence	Pourcentage (%)
Membre inférieur	28	56
Membre supérieur	7	14
Visage	9	18
Tronc	2	4
Cuir chevelu	2	4
Non précisé	2	4
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>



**Figure 4 : Répartition des cas de mélanome cutané au niveau du membre inférieur**

Nous remarquons que la localisation au niveau du membre inférieur prédominait chez les deux sexes avec des pourcentages de 57% chez l'homme et 55% chez la femme (tableau V).

**Tableau V : Répartition des cas du mélanome cutané en fonction du site et du sexe**

Sexes Localisation	Nombre		Pourcentage	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Membre inférieur	17	11	57	55
Membre supérieur	5	2	17	10
Visage	3	6	10	30
Tronc	2	0	7	0
Cuir chevelu	2	0	7	0
Non précisé	1	1	3	5
Total	30	20	100	100

#### **4- Description clinique du mélanome**

L'aspect de la tumeur était homogène dans 32 cas ce qui correspond à un taux de 64% (tableau VI)

**Tableau VI: Aspect de la tumeur mélanique**

Aspect de la tumeur	Fréquence	Pourcentage (%)
Homogène	32	64
Hétérogène	18	36
Total	50	100

Dans notre étude, on a noté 43 cas de mélanome pigmenté soit 86% contre 7 cas de mélanome achromique soit 14%.

La taille de la tumeur était comprise entre 3 et 6cm dans 19 cas de notre série soit 38% (tableau VII). La taille tumorale moyenne était de 3,26 cm.

**Tableau VII : Répartition des cas de mélanome selon la taille de la tumeur**

Dimension de la tumeur en (cm)	Fréquence	Pourcentage (%)
<1	3	6
[1-3[	13	26
[3-6[	19	38
≥ 6	7	14
Non précisée	8	16
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

La bordure de la tumeur n'a été précisée que dans 26 cas, elle était d'aspect irrégulier dans 15 cas soit 57%, et on a noté l'existence d'ulcération au niveau de la lésion dans 24 cas soit 48%.

## 5- Formes cliniques

On constate que la majorité de nos malades présentait un mélanome acrolentigineux avec 26 cas soit 52%, suivi du mélanome nodulaire avec 10 cas soit 20% (tableau VIII).

**Tableau VIII : répartition des cas de mélanome selon le type anatomo-clinique**

Type anatomo-clinique	Fréquence	Pourcentage (%)
mélanome acrolentigineux	26	52
mélanome nodulaire	10	20
mélanome à extension superficielle	3	6
lentigo malin	1	2
Mélanome métastatique du primitif inconnu	2	4
Non précisé	8	16
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>



**Photo 1 : Mélanome nodulaire du cuir chevelu (service de dermatologie)**



Photo 2: Mélanome acrolentigineux (service de dermatologie)



Photo 3 : Mélanome acrolentigineux évoluant vers un stade nodulaire (service de dermatologie)

### III- Aspects histopathologiques

Le diagnostic du mélanome a été confirmé :

- Chez 31 malades par l'étude anatomopathologique de la biopsie exérèse de la tumeur primitive ce qui représente 62% ;

- Chez 17 malades par l'étude anatomopathologique de la biopsie simple de la tumeur primitive ce qui correspond à 34% ;
- Chez deux malades par l'étude histologique de la biopsie ganglionnaire ce qui représente 4%.

## **1- Nature mélanocytaire**

L'examen histologique a montré une prolifération tumorale pigmentée dans 45 cas soit 90%. Par ailleurs 5 malades soit 10% ont bénéficié d'un dosage de marqueurs immunohistochimiques (PS 100 et HMB 45) pour confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur.

## **2- Diagnostic de malignité**

### **2-1- Critères architecturaux**

L'invasion des couches superficielles du stratum malpighien a été notée dans 11 cas soit 22%. Cependant on a noté une absence d'involution des cellules en profondeur dans 38 cas soit 76%.

Le polymorphisme cellulaire a été retrouvé dans 23 cas soit 46%.

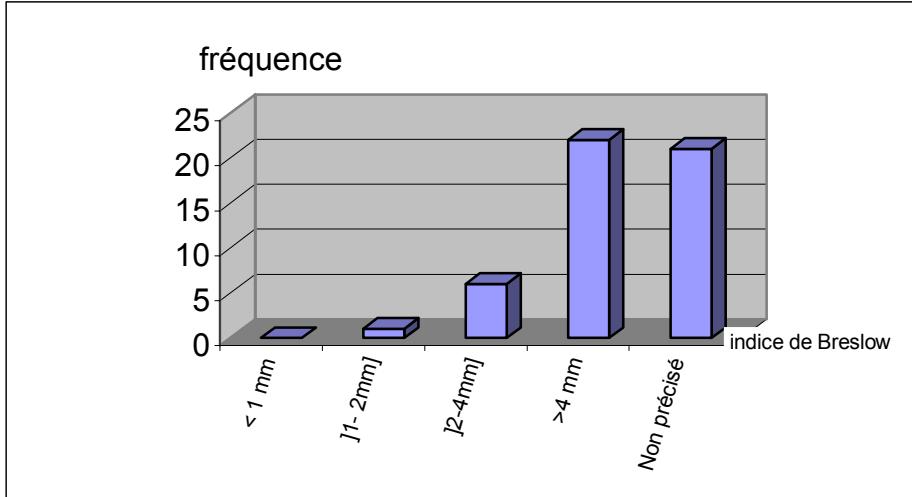
### **2-2- Critères cytologiques**

Les cellules tumorales présentaient des atypies cellulaires dans 45 cas soit 90% et des mitoses dans 43 cas soit 86%.

## **3- Histopronostic**

### **3-1- Indice de Breslow**

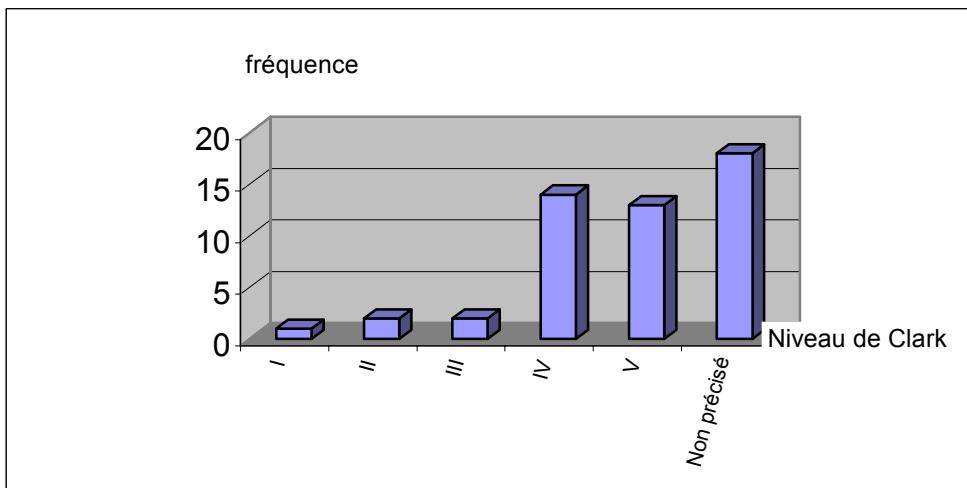
L'indice de Breslow n'a été précisé que dans 29 cas. Ainsi, il était supérieur à 4mm dans 22 cas soit 76% (figure 5).



**Figure 5 : 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 32 cas. Ainsi, 14 malades soit 44% présentaient un niveau de Clark IV, suivi du niveau de Clark V avec 13 cas soit 41% (figure 6).



**Figure 6 : Répartition des cas de mélanome en fonction du niveau de Clark**

### **3-3- Régression**

La régression des cellules tumorales a été notée dans 21 cas soit 42%.

### **3-4- Ulcération**

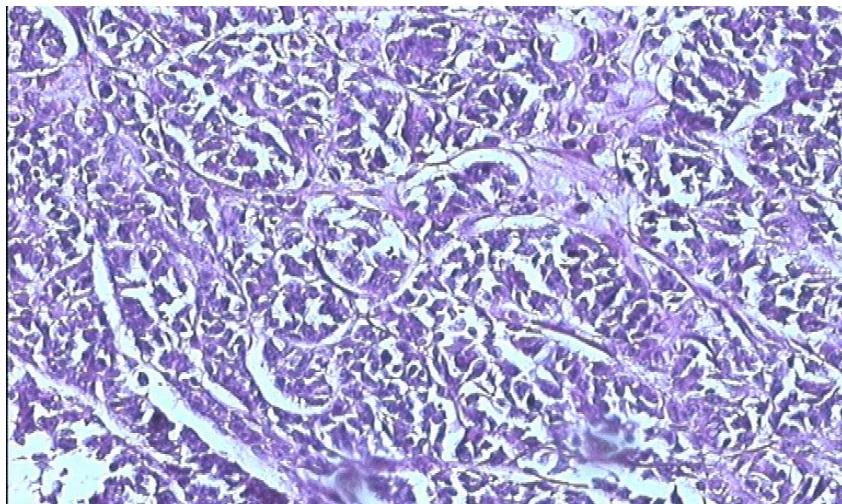
L'ulcération au niveau de la tumeur a été retrouvée dans 31 cas soit 62%.

#### **4- Etat des marges d'exérèse**

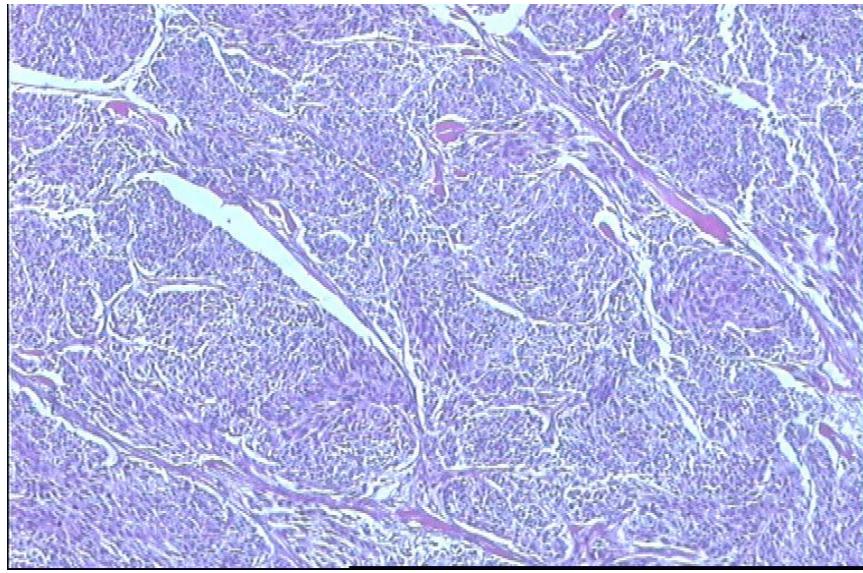
Les marges d'exérèse étaient saines dans 24 cas soit 48% (tableau IX).

**Tableau IX : Etat des marges d'exérèse**

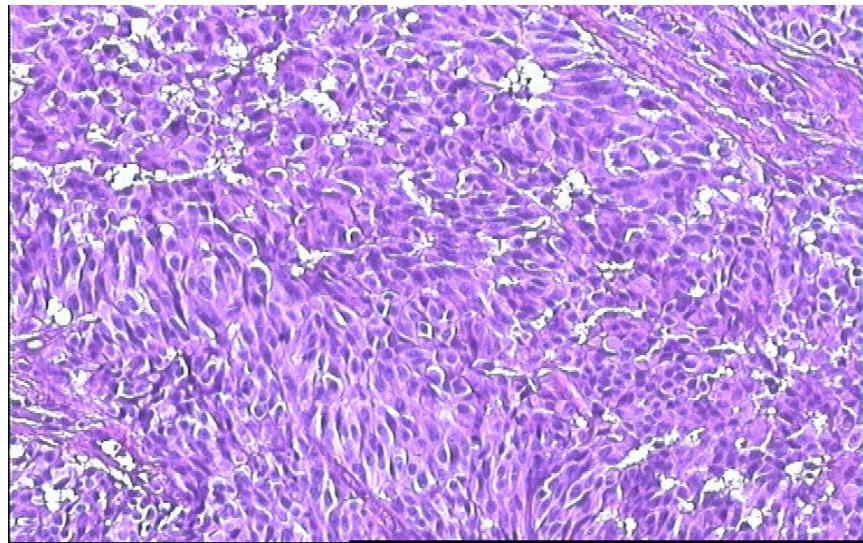
<b>Etat des marges d'exérèse</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Saines	24	48
Tumorales	7	14
Non précisé	19	38
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>



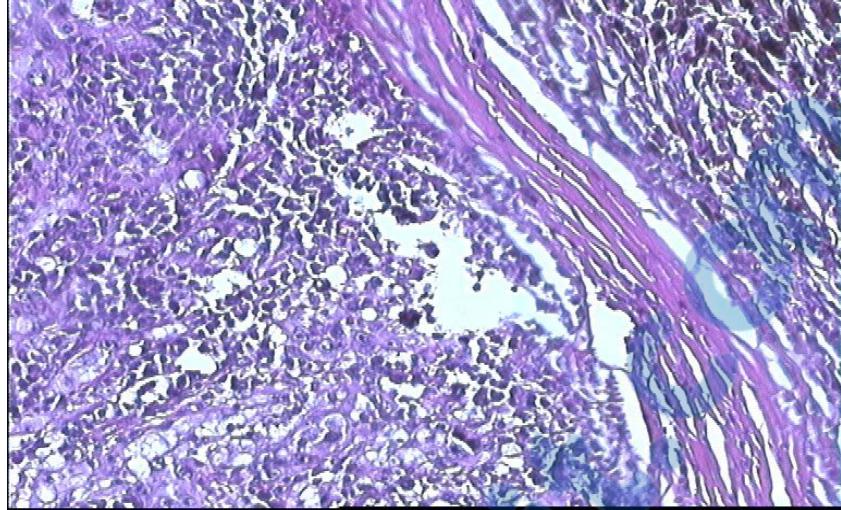
**Photo 4 : Coupe histologique d'un mélanome nodulaire (Service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI)**



**Photo 5 :** Coupe histologique d'un mélanome achromique fusocellulaire (Service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI)



**Photo 6 :** Coupe histologique d'une métastase cutanée d'un mélanome (Service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI)



**Photo 7 : Coupe histologique d'une métastase ganglionnaire d'un mélanome (Service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI)**

## **IV- Bilan d'extension**

### **1- Clinique**

Concernant les 12 malades qui étaient hospitalisés au service de dermatologie, six patients soit 50% présentaient des adénopathies, le siège le plus fréquent était inguinal avec 3 cas soit 50%, de même on a noté des adénopathies multiples chez un seul malade (adénopathies axillaires, inguinales et jugulocarotidiennes).

Quatre malades soit 33% avaient des métastases cutanées.



**Photo 8 : Métastase ganglionnaire inguinale d'un mélanome (service de dermatologie)**



**Photo 9 : Métastase ganglionnaire axillaire d'un mélanome (service de dermatologie)**



**Photo 10 : Métastases cutanées d'un mélanome (service de dermatologie)**

## **2- Paraclinique**

La radiographie pulmonaire a été réalisée chez les 12 malades hospitalisés au service de dermatologie, elle a objectivé des images nodulaires diffuses des deux champs pulmonaires chez un seul malade. Elle était normale chez les autres malades.

L'échographie abdominale a été réalisée également chez les 12 malades hospitalisés au service de dermatologie, elle a montré des nodules pariétaux et inguinaux chez un seul malade.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 4 malades, elle a montré des métastases pulmonaires diffuses et hépatique unique chez un seul malade, elle a objectivé des métastases pulmonaires chez deux malades, alors qu'elle était normale chez un seul malade.

Trois malades ont bénéficié d'une TDM cérébrale, elle était normale chez ces patients.

## **V- Classification du mélanome**

Cinq malades soit environ 42% avaient un mélanome cutané stade IV selon la classification de AJCC 1997 (tableau X).

**Tableau X: classification des cas de mélanome cutané des malades hospitalisés au service de dermatologie**

Stade de la tumeur	Fréquence	Pourcentage
I	2	16,67
II	3	25
III	2	16,67
IV	5	41,66
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

## **VI- Traitement**

Sur le plan thérapeutique, concernant les 12 malades qui étaient hospitalisés au service de dermatologie, la chirurgie d'exérèse a été réalisée chez 9 malades. Deux malades porteurs de mélanome métastatique de primitif inconnu et une malade porteuse de métastases cutanées diffuses ont bénéficié d'une chirurgie palliative.

Un seul malade qui présentait un mélanome plantaire avec indice de Breslow supérieur à 2mm, sans adénopathie, a bénéficié d'un traitement adjuvant à base d'interféron  $\alpha$ 2b pendant 18 mois 3 MUx3 par semaine.

Un malade porteur de métastases cutanées diffuses et d'une adénopathie inguinale avec indice de Breslow à 11mm et niveau de Clark V, a bénéficié d'une hormonothérapie à base de Tamoxifène pendant un mois associé à une chimiothérapie à base de Platamine pendant 3 jours.

Un malade porteur d'un mélanome métastatique de primitif inconnu a bénéficié d'un traitement hormonal à base d'antioestrogènes.

Une malade porteuse d'un mélanome stade IV a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base de déticène.

## **VII- Evolution**

Concernant les malades qui étaient suivis au service de dermatologie du CHU Mohammed VI, l'évolution a été marquée par :

\* Le décès de deux patients qui portaient un mélanome métastatique de primitif inconnu dans un délai respectivement de un et 3 mois.

\* L'apparition de métastases cutanées et pulmonaires chez une patiente âgée de 41 ans opérée pour mélanome sur nævus congénital avec indice de Breslow à 2mm. Le délai d'apparition des métastases était de 24 mois. La malade a bénéficié d'une chimiothérapie à base de déticène, actuellement elle est sous traitement antalgique et corticoïde.

\* L'apparition d'un carcinome epidermoïde pulmonaire chez un patient âgé de 77ans porteur d'un mélanome plantaire avec indice de Breslow supérieur à 2mm traité par chirurgie associé à un traitement par interféron. Cependant, on ne trouve pas de métastases cutanées, viscérales ou ganglionnaires après deux ans d'évolution.

\* Un cas de récidive dans un intervalle de 9 mois chez une patiente âgée de 71ans qui présentait un mélanome plantaire avec indice de Breslow supérieur à 4 mm et niveau IV de Clark.

\* Deux patients sont suivis régulièrement, ils ne présentent pas de récidive ni de métastase avec un recul de 3 ans pour une patiente âgée de 70 ans qui présentait un mélanome acrolentigineux avec indice de Breslow à 2mm et niveau II de Clark, et de 2 ans pour un malade âgé de 52 ans qui portait un mélanome avec indice de Breslow supérieur à 4mm et niveau IV de Clark.

Les cinq autres patients ont été perdus de vue.

# DISCUSSION

# I – Epidémiologie

## 1– Fréquence

Les études statistiques confirment que l'incidence du mélanome est en perpétuelle augmentation [4,5], partout dans le monde ces dernières années, en particulier chez la population essentiellement blanche. Ainsi, l'incidence du mélanome double environ tous les 10 ans, et aucun pays ne paraît épargné par la croissance de la fréquence du mélanome [6].

Les mélanomes cutanés constituent 1,2% des nouveaux cas de cancer dans le monde avec un nombre total annuel estimé à 105.000 nouveaux cas.

Les taux les plus élevés sont retrouvés dans les zones à proximité de l'Equateur tels que : l'Australie, la nouvelle Zélande et Hawaï [7], en effet, l'Australie, l'un des pays les plus ensoleillés, connaît une incidence de mélanome de 40 à 50 cas pour 100.000 habitants par an [8].

En Europe, la France présente parmi les pays européens des taux intermédiaires d'incidence du mélanome (7 à 10 pour 100 000 habitants par an), entre des taux élevés enregistrés dans les pays du nord tels la Norvège (homme : 14,3 pour 100.000 habitants par an, femme : 16,1 pour 100.000 habitants par an) et des taux faibles en Europe du sud comme c'est le cas de l'Italie (homme 3,4 pour 100.000 habitants par an, femme : 2,6 pour 100.000 habitants par an). Ce gradient nord-sud met en évidence l'importance du phototype dans la survenue du mélanome [9].

Aux Etats Unis d'Amérique, le mélanome présente un taux d'incidence qui varie de 10 à 20 cas pour 100.000 habitants par an [10].

Par contre, les zones les moins touchées sont essentiellement l'Asie et l'Afrique [11]. Les pays asiatiques tels que la Chine, l'Inde, le Japon et le Singapour enregistrent les valeurs les plus basses avec moins de 0,5 cas pour 100.000 habitants par an [12].

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, les pays enregistrent des taux faibles. Ainsi, en Afrique du sud la fréquence du mélanome varie entre 0,5 et 1,8 cas pour 100.000 habitants par an [13]. Ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations [8].

Au Maroc, suivant l'étude de S. El Mesbahi, 91 cas de mélanome cutané ont été répertoriés entre 1984 et 2004 au CHU IBN ROCHD de Casablanca donnant un taux annuel moyen de 4,33 cas par an [14]. Une autre étude effectuée au CHU IBN SINA de Rabat entre l'année 1994 et 2005 rapporte un taux annuel moyen de 2,5 cas par an avec une nette augmentation de l'incidence du mélanome au cours de ces années [15].

Dans notre série, le taux annuel moyen était de 4,5 cas par an. On a noté une augmentation du nombre des cas de mélanome puisque plus de 50% de nos cas ont été diagnostiqués pendant les quatre dernières années. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature.

## **2- Répartition selon le sexe**

La prédominance masculine dans notre série concorde avec les données statistiques marocaines. Une étude portant sur 287 cas de mélanome répertoriés aux centres hospitalo-universitaires de Casablanca et de Rabat sur une période de 22 ans, les hommes représentaient 61% contre 39% pour les femmes [16].

Par contre, dans les pays occidentaux, les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (tableau XI). Cette prédominance masculine dans notre pays est due à l'exposition solaire en rapport fort probablement avec la participation de l'homme à la vie active surtout dans le milieu rural.

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

Auteurs	Sexe	
	Masculin %	Féminin %
A. Bullet [10]	40,7	57,3
N. M. Fisher [17]	39	61
J. M. Halna [18]	47	53
B. K. Armastrong [19]	42	58
H. Thameur [15]	63,33	36,67
F. Benouna Biaz [16]	61	39
<b>Notre série</b>	<b>60</b>	<b>40</b>

### **3- Répartition selon l'âge**

L'âge moyen de survenue du mélanome dans les séries occidentales se situe autour de 56 ans (tableau XII). Les séries marocaines de Casablanca et de Rabat sont concordantes avec les séries occidentales 55 ans et 48 ans respectivement [20, 15] (tableau XII).

L'âge moyen de survenue du mélanome (62 ans) chez nos patients constitue une valeur élevée par rapport aux séries occidentales et aussi marocaines.

L'âge avancé des nos malades, peut être expliqué par la nature des mélanomes en cause en majorité des mélanomes acrolentigineux connus par leur survenue à un âge plus avancé et au retard du diagnostic.

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

Auteurs	Age moyen de survenue du mélanome
L. Benzekri [15]	48 ans
K. Zouhair [20]	55 ans
H. Thameur [15]	56 ans
P. Bernard [21]	57 ans
E. M-Braham [22]	56 ans
<b>Notre série</b>	<b>62 ans</b>

#### **4- Topographie**

La prédisposition de la localisation au membre inférieur constitue une particularité que partage le Maroc avec le reste des pays maghrébins et africains [20] (tableau XIII).

La prédominance du mélanome au niveau du pied chez la population marocaine et africaine a fait suggérer le rôle des microtraumatismes répétés dus à la marche pied nue.

**Tableau XIII :** Pourcentage de la topographie plantaire du mélanome dans les pays africains [16]

Auteurs	Membres inférieurs (site plantaire) (%)
Keita (Mali 1997)	100
Boudghène-Stambouli (Algérie 1997)	50
Diomande (Côte-d'Ivoire 1997)	62
Zeghlaoui (Tunisie 1993)	70
Pitche (Togo 1996)	63,5
F. Benouna Biaz (Maroc 1998)	49,3
<b>Notre série</b>	<b>75</b>

Par contre dans les pays occidentaux, les sites de prédilection du mélanome diffèrent selon le sexe, ainsi chez l'homme le mélanome se localise préférentiellement au niveau du tronc, alors que la femme est touchée davantage au membre inférieur plus particulièrement au niveau des jambes, ceci est lié aux habitudes vestimentaires et à l'exposition solaire [23].

Rapport Gratuit .Com

## **II– Facteurs de risque**

### **1– Rôle des ultraviolets**

Le rayonnement UV est une portion de la partie non-ionisante du spectre électromagnétique se situant dans l'intervalle des longueurs d'ondes compris entre 100 et 400 nm. Il est habituellement classé en trois régions UVA (315–400 nm), UVB (280–315 nm) et UVC (100–280nm) et peut être émis par des sources naturelles (rayonnement solaire) ou artificielles [24]. Si le rôle cancérigène des UVB est démontré, la relation avec les UVA est moins directe, mais elle a été récemment mise en évidence à la fois par les données expérimentales et épidémiologiques [12].

Le soleil est le seul facteur d'environnement impliqué dans l'épidémiologie du mélanome à ce jour. De nombreuses études épidémiologiques attribuent un rôle majeur aux expositions intermittentes et intenses et aux brûlures solaires reçues dans l'enfance [25].

Ainsi, Armstrong et Krieger (1993) ont estimé que 67 à 97% des mélanomes sont attribuables dans différentes populations à l'exposition solaire. Des études plus récentes menées aux Etats Unis et en Europe, indiquent que le développement des nævi et des mélanomes chez les enfants sont influencés par de brèves périodes d'intense exposition aux UVB (Autier et coll. 2003, Fears et coll. 2003) [24].

Il y a cependant des exceptions qui montrent que tous les mélanomes ne répondent pas aux mêmes règles épidémiologiques. Les mélanomes du sujet âgé survenant en fin de vie sur les zones exposées en permanence (mélanome de Dubreuilh), sont à l'évidence liés aux expositions chroniques cumulatives. Les mélanomes des paumes et des plantes ne sont pas directement liés à l'exposition solaire [25].

La relation entre le développement du mélanome et la durée totale d'exposition est toutefois complexe et influencée par de nombreuses caractéristiques du sujet dont le phototype, l'existence ou non de nævus [26]. Ainsi les individus ayant une peau claire qui ne bronde pas ou très peu et qui

brûle (coups de soleil) lors des expositions solaires (phototype I et II selon la classification de Fitzpatrick) (tableau XIV) sont plus susceptibles de développer des mélanomes cutanés en comparaison avec ceux ayant une peau qui bronde facilement (phototype IV et V). La présence de lentigines solaires permet de repérer cette susceptibilité accrue aux ultraviolets [12].

**Tableau XIV : Classification de Fitzpatrick [27]**

Phototype	Cheveux/Peau	Ephélides	Coups de soleil	Bronzage
0	Blancs / Albinos	0	Constants	0
I	Roux / Laiteuse	+++	Constants	0
II	Blonds / Claire	++	Constants	0 ou Hâle léger
III A	Blonds / Claire	+	Fréquents	Hâle clair
III B	Châtaignes / Mate	+	Peu fréquents	Hâle foncé
IV	Brunes / Mate	0	Rares	Foncé
V	Brunes/Mate(Méditerranéen)	0	Exceptionnels	Très foncé
VI	Noires / Noire	0	Absents	Noir

## **2- Association nævus et mélanome**

Le terme de nævus désigne toute hyperplasie circonscrite bénigne de mélanocytes dans la peau. Certains nævus sont vraisemblablement des hamartomes, résultant d'une anomalie de l'embryogenèse, d'autres plus vraisemblablement des tumeurs acquises développées à partir des mélanocytes de l'épiderme [28].

L'absence de méthodes satisfaisantes pour apprécier la fréquence des mélanomes survenant sur un nævus explique que, selon les études, ce pourcentage varie de 5 à 70% [12].

Les types de nævus qui sont susceptibles de dégénérer en mélanome sont :

**\*Les nævus congénitaux de grande taille (photo 11, 12)**

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. Ils sont considérés comme des précurseurs potentiels de mélanome avec un risque de dégénérescence qui se situe entre 5 et 20% [29]. Cette transformation survient avant l'âge de la puberté plus particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans (60%), mais le risque persiste à tout âge [12]. L'étude rétrospective réalisée par Lorentzen et al, a concerné 150 sujets atteints de grands nævus congénitaux suivis pendant 60 ans au travers des registres de cancérologie de Scandinavie. Elle a conclut que le risque de transformation maligne peut être évalué à 4%, ce risque considéré comme élevé constitue une forte justification à l'excision chirurgicale prophylactique de ces lésions [12]. Il n'est en revanche pas prouvé que les nævus congénitaux inférieurs à 20 cm aient un risque élevé de dégénérescence mais il pose le problème de surveillance vu leur surface irrégulière. La prise en charge d'un nævus congénital va donc dépendre de sa taille et du risque estimé de développement des mélanomes [29].



Photo 11: Nævus congénital [44]



**Photo12 : Nævus congénital géant [44]**

\* **Nævus dysplasique** (photo 13,14)

Il est marqué par l'existence de nævus cliniquement atypique (bord irrégulier et/ou asymétrique, hétérochromie souvent modérée, plus de 6mm de diamètre, aspect papuleux centrale, souvent multiple, continuant à apparaître après la puberté et présente des anomalies histologiques telles des dysplasies modérées des mélanocytes [5, 30]. L'existence de nævus 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 mélanome, de nævus atypique et/ ou d'antécédents de mélanome familial ou personnel. En effet, le risque de survenue de mélanome pour des sujets porteurs de nævus atypique sans antécédents familiaux de mélanome est multiplié par 80, si ces mêmes personnes ont en outre des antécédents familiaux de mélanome, le risque est alors multiplié par 100 voire 400. La présence de nævus atypique doit être considérée comme un facteur de risque de développer un mélanome sur l'ensemble du corps et pas seulement à partir des nævus atypiques [12]. Ainsi il est nécessaire d'assurer une surveillance régulière clinique et éventuellement dermatoscopique des nævus atypiques. Ces lésions ne seront excisées qu'en cas de suspicion de lésion maligne [29].

Ces deux types de nævus sont exceptionnels et n'expliquent donc que très peu de mélanomes [25].

Par contre le risque de transformation maligne des petits nævi « communs » est quasi nul, ils ne constituent pas donc une indication à l'excision [31]. Les nævus communs apparaissent et croissent pendant les trente premières années de la vie. A l'âge adulte un sujet à peau clair en possède habituellement jusqu'à plusieurs dizaines [25].



Photo 13 : Nævus dysplasique [44]



Photo 14: Mélanome à extension superficielle chez un malade porteur de nævus dysplasique [44]

### **3- Facteur héréditaire**

Environ 10% de mélanomes surviennent dans un contexte de mélanome familial, défini comme au moins 2 mélanomes sur 3 générations [25]. En effet, un antécédent familial de mélanome, en particulier dans la parenté du premier degré, augmente le risque de mélanome d'environ 2 à 3 fois. Ce risque est particulièrement majoré s'il existe un syndrome de nævus atypique familial [12].

Les mécanismes génétiques responsables de la carcinogenèse du mélanome sont peu étudiés. Cependant, les mutations de P16 (CDKN2), P52, RAS, ont été identifiées. Cette avancée suggère un mécanisme hétérogène et multiple dans la transformation tumorale. Le cancérogène le plus important est l'exposition à l'UV. Le pouvoir mutagène de cette exposition a été étudié par les analyses moléculaires et semblait affecter en priorité le P16 et N-RAS. Cette exposition génère des mutations capables d'activer des oncogènes ou d'inhiber des gènes suppresseurs de la prolifération tumorale. La capacité individuelle de chaque organisme à réparer les dommages provoqués par les UV sur l'ADN est un facteur à prendre en considération [32,33].

Dans notre série aucun cas de mélanome familial n'a été rapporté.

### **4- Rôle du traumatisme**

La notion d'un traumatisme à l'origine du mélanome cutané est souvent rapportée par le malade. En réalité, les arguments scientifiques pour établir le rôle inducteur du traumatisme sont très difficiles à définir. En ce qui concerne le mélanome apparu en peau saine suite à un traumatisme unique, il apparaît exceptionnel si l'on se réfère au critère strict défini sur le plan médico-légal : authenticité et preuve du traumatisme, intégrité préalable de la zone traumatisé, apparition de la tumeur au point exact du traumatisme dans un délai d'un an. Par contre, le traumatisme des lésions bénignes préexistantes est beaucoup plus fréquemment retrouvé. Dans la

série rapportée par Verhaeghe, de 165 mélanomes, la notion du traumatisme violent ayant porté sur un nævus préexistant est rapporté dans 51cas soit 31% [34].

Le rôle des microtraumatismes répétés dans le développement du mélanome n'est probablement pas négligeable [34].

Bien que la notion du traumatisme n'a pas été mentionnée dans les observations de nos malades, on peut lier la prédominance de la localisation plantaire aux microtraumatismes répétés.

## **5- Facteur hormonal**

L'influence des facteurs hormonaux dans le mélanome est depuis longtemps connue par la constatation habituelle de la poussée évolutive qu'entraîne une grossesse [34]. Par contre il a été démontré qu'il n'existe pas d'association entre l'utilisation des contraceptifs oraux et le risque de mélanome [12].

L'acceptation du mélanome comme une tumeur à composante endocrine s'est trouvée confirmée par les dosages des récepteurs hormonaux. Environ la moitié des mélanomes présentent des récepteurs cytosoliques d'oestrogènes et de progestérones. La présence de récepteurs hormonaux constitue un élément de bon pronostic relatif [34].

## **6- Etat immunitaire**

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanome a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (en attente de greffe d'organe, traités par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques, atteints de maladie de Hodgkin). Ces malades doivent être régulièrement surveillés [12].

## **7- Xeroderma pigmentosum et mélanome**

### **7-1 Rappel sur le xeroderma pigmentosum**

Cette maladie désigne un ensemble hétérogène d'affections autosomiques récessives, caractérisées par :

- Une photosensibilité cutanée et oculaire, un aspect poikilodermique et la survenue, dans un délai variable de multiples tumeurs cutanées : tumeurs bénignes (kératoses actiniques, kérato-acanthomes) et surtout les cancers cutanés (carcinomes spino et basocellulaire, mélanome) sur les zones exposées aux UV. Des anomalies neurologiques sont associées dans environ 20% des cas.
- Un défaut des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN après l'action des UV.

Le traitement du xeroderma pigmentosum reste symptomatique, il fait appel à la photo protection préventive et l'exérèse chirurgicale des tumeurs cutanées. Le pronostic est sombre, la mort survenant généralement dans le bas âge avant 20 ans. Cependant il existe une forme dite xeroderma pigmentosum variant ou xerodermoïde chez le sujet plus âgé et qui s'exprime par des signes de photosensibilisation et l'apparition de cancers cutanés de façon plus tardive [35].

### **7-2 Xeroderma pigmentosum et mélanome**

Xeroderma pigmentosum 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 pour 10.000 habitants. Le mélanome survenant sur un terrain de xeroderma pigmentosum est également fréquent, ainsi selon une étude rétrospective menée en Tunisie entre 1973 et 1990, 212 malades atteints de xeroderma pigmentosum ont été colligés durant la période étudiée dont 12 avaient un mélanome ce qui représente 5,5% des cas, la prédominance féminine a été noté dans cette étude, l'âge moyen était de 17,5 ans, le siège était facial dans tous les cas ce qui témoigne du rôle du soleil dans l'induction du mélanome sur ce terrain [36].

Selon l'étude de S. El Mesbahi du CHU IBN Rochd, le mélanome survenant sur xeroderma pigmentosum représente 4,4% [14] et l'étude de Bennouna - Biaz, le mélanome survenant sur un terrain de XP représente 1,2% des cas [16] (Tableau XV).

Dans notre série, on a relevé un seul cas de mélanome sur xeroderma pigmentosum soit 2% des cas, Il s'agissait d'un mélanome nodulaire de la face chez une fille de 16 ans.

**Tableau XV:** Pourcentage du mélanome survenant sur un xeroderma pigmentosum dans les différentes séries maghrébines

Auteurs	% Mélanome sur XP
B. Fazaa [27]	5,5
S. El Mesbahi [14]	4,4
Bennouna - Biaz [16]	1,2
Notre série	2

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

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

Le diagnostic clinique de mélanome se fait dans deux types de circonstances : soit la lésion pigmentée est le motif de consultation, soit au contraire, elle est découverte par le médecin à l'occasion d'un examen cutané systématique ou lors du suivi d'un sujet appartenant à un groupe à risque : personne porteur de nævus dysplasique et (ou) antécédents familiaux ou personnels de mélanome [37].

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. Il s'agit d'éléments cliniques simples où A désigne le caractère asymétrique, B l'irrégularité ou non des bords, C l'homogénéité de la couleur ou non, D le diamètre de la lésion et E qui reflète le caractère évolutif ou non de la lésion (voir tableau ci-dessous) [38, 39].

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

Aucun des critères de la règle de l'ABCDE n'est spécifique, de même leur association peut être trompeuse. Il y a pourtant des signes qui aident au diagnostic de la plupart des mélanomes : la coloration et l'évolution récente, ces deux éléments sont fort prédictifs de la malignité. Ainsi, toute

lésion pigmentée, asymétrique, de bords irréguliers, de couleur hétérogène, dépassant 6 mm de diamètre n'est pas un mélanome, mais une lésion pigmentée dont le diamètre devient supérieur à 6 mm, dont l'irrégularité et l'asymétrie s'accentuent et dont la couleur change a de forte chance d'être un mélanome et mérite même si les signes ne sont pas au complet une biopsie exérèse, au contraire, une lésion qui est présente et inchangée depuis plusieurs années a un caractère rassurant [37].

L'un des aspects caractéristique du mélanome cutané est son polymorphisme clinique, source de difficulté diagnostique, ainsi tout malade qui présente une lésion cutanée pigmentée qui change d'aspect doit bénéficier d'une biopsie exérèse pour confirmer le diagnostic de malignité à un stade précoce.

La diversité des aspects cliniques rencontrés dans notre étude confirme le polymorphisme clinique de cette lésion.

#### **- L'intérêt de la dermatoscopie (photo 15, 16)**

De nombreuses études ont conclu que la capacité de poser le diagnostic de mélanome cutané, exclusivement sur des éléments cliniques, n'est performante que dans 60 à 80% des cas, mais ce score peut être amélioré de 10 à 27% par l'examen dermatoscopique ou microscopie épiluminiscente [12]. Il s'agit d'une technique non invasive, peu coûteuse, facilement utilisable en routine mais dont la performance dépend beaucoup de l'expérience du praticien, elle est basée sur l'utilisation d'un éclairage incident dont le rayonnement est absorbé à travers une goutte d'huile d'immersion par un système optique monoculaire permettant un grossissement de 10 jusqu'à 80 fois [37].

Pour mieux aider un clinicien peu expérimenté, des éléments descriptifs et objectifs ont été proposés. Il s'agit de la règle de l'ABCD de Stolz et al, cette méthode avec une sensibilité de 75% et

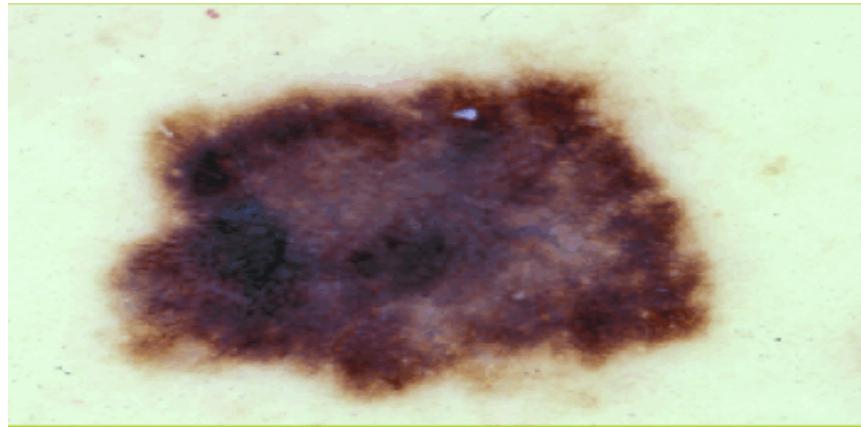
une spécificité de 66% permet d'estimer, grâce à un calcul de score, la nature bénigne ou maligne d'une tumeur mélanocytaire. Ainsi les critères dermatoscopiques étudiés prédictifs de malignité sont l'asymétrie de la lésion, la présence d'arrêts brutaux de la bordure, un grand nombre de couleurs et de différentes structures (réseau pigmenté, globules brunes, points noirs, stries radiales, pseudopodes, zones sans structure) [12].

En 1998, Argenziano et al. ont proposé une autre règle fondée sur l'analyse de sept points ou critères dermatoscopiques de malignité. Les trois critères majeurs sont la présence d'un réseau pigmenté atypique, d'aires bleu violacé et de structures vasculaires atypiques. Les quatre critères mineurs sont la présence d'un courant radial, la répartition irrégulière de points noirs, la répartition irrégulière de la pigmentation diffuse et 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 [40]. Le diagnostic de mélanome est retenu lorsque le total des scores est supérieur ou égal à trois points. Cette méthode a une sensibilité de 95% et une spécificité de 75%. La dermatoscopie permettrait, de plus d'évaluer l'épaisseur du mélanome [42,43].

La microscopie de surface permet enfin d'observer d'autres pigments tels que l'hémoglobine ou l'hemosidérine. Elle est utile dans le diagnostic différentiel du mélanome puisqu'elle permet, entre autres, d'identifier l'origine vasculaire de certaines lésions, de faire le diagnostic des kératoses séborrhéiques ou d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'un carcinome basocellulaire pigmenté [12].



**Photo 15 : Image clinique d'un mélanome cutané [37]**



**Photo 16 : Image dermatoscopique de la lésion précédente de la photo 15[37]**

## **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 anatomo-cliniques avec des particularités épidémiologiques et des pronostics différents.

### **2-1 Mélanome à extension superficielle (SSM : Superficiel Spreading Melanoma) (photo 17)**

C'est la forme la plus fréquente, elle constitue 70% [44] des cas de mélanome et concerne plus spécialement des sujets âgés de 40 à 50 ans. Le site de prédilection est le membre inférieur

chez la femme et le dos chez l'homme [12]. Cliniquement, il se présente au départ sous forme d'une macule pigmentée, de couleur hétérogène à bordures asymétriques et irrégulières mais avec une nette extension périphérique pouvant atteindre plusieurs centimètres, tout en restant plane, ou pouvant donner lieu à l'apparition secondaire d'un nodule noir ou rosé [37].

Cette lésion évolue en deux temps successifs : une première phase de croissance horizontale et lente, et une deuxième phase verticale ou d'envahissement. La présence de cette première étape de croissance horizontale offre une occasion propice pour le diagnostic précoce de la lésion basé sur la règle ABCDE, ce qui donne à ce type de mélanome un meilleur pronostic que celui du mélanome nodulaire mais à épaisseur égale, la survie des patients est comparable [12,45].

Dans notre étude ce type anatomo-clinique représentait 6% des cas, ce qui est beaucoup plus bas que les données de la littérature occidentale, mais ce taux est sensiblement identique à celui des séries africaines (tableau XVI).

Tableau XVI: Pourcentage du mélanome à extension superficielle dans les différentes séries de la

littérature

Auteurs	% SSM
B. K. Armstrong [19]	41
Askari et Al. [46]	31
M. Mc Pherson [47]	62
Scoggins et Al. [48]	46
Swetter et Al. [49]	56
J.F. Peko [50]	5
Notre série	6



**Photo 17 : Mélanome à extension superficielle [39]**

**2-2 Mélanome nodulaire (photo 18)**

Le mélanome nodulaire représente 15 à 30% des mélanomes. Il atteint surtout le sujet âgé de 50 à 60 ans de sexe masculin, il est caractérisé par une progression d'emblée verticale de croissance rapide, sur le plan clinique il se manifeste par un nodule souvent arrondi, de couleur bleu noir, assez homogène, une ulcération ou un saignement peuvent exister témoignant de l'agressivité de la tumeur [12]. Il faut souligner que 5% de ces tumeurs sont achromiques, ce qui rend difficile leur diagnostic [37].

Du fait de sa croissance rapide conduisant à une épaisseur plus importante, ce type de tumeur a un pronostic plus défavorable [6].

Dans notre série le mélanome nodulaire présentait 20% des cas, ce taux se rapproche de celui des séries occidentales, cependant, il est plus bas que celui de séries africaines et marocaines (tableau XVII).

**Tableau XVII:** Pourcentage du mélanome nodulaire dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	% Mélanome nodulaire
I. Tyler [52]	17
A. Bellut [10]	13
K. Zouhair [20]	68
L. Benzakri [15]	56
J. F. Peko [50]	80
<b>Notre série</b>	<b>20</b>



**Photo 18 : Mélanome nodulaire [39]**

### **2-3 Lentigo malin (Mélanome de Dubreuilh) (photo 19)**

Il représente 4 à 10% des cas de mélanome. Il s'agit d'une variété particulière de mélanome, qui siège électivement sur les zones photo-exposées en particulier au niveau facial [44]. Il se caractérise par sa survenue à un âge plus tardif, souvent au-delà de 60 ans, il touche plus souvent la femme [45].

Cliniquement, dans la phase de mélanome non invasif l'aspect est celui d'une plage pigmentée à bordures irrégulières, la coloration initialement claire, du brun beige au brun moyen,

se modifie avec le temps ainsi que la taille de la lésion. L'apparition d'un nodule ou d'une coloration noire très foncée, de zones blanchâtres évoque le passage au stade invasif [37]. Mais aucun critère ne permet d'identifier les mélanoses qui auront cette évolution invasive, de plus cette transformation peut se produire plus ou moins rapidement, c'est pourquoi il paraît souhaitable de recommander l'exérèse de toutes les mélanoses de Dubreuilh [45].

La croissance lente de ce type anatomo-clinique est corrélée à un pronostic favorable mais à épaisseur égale son pronostic est identique à celui des autres types du mélanome [12, 53].

Cette variété anatomo-clinique ne représentait que 2% dans notre série, ce qui se rapproche des données des études effectuées en France (7%) et en Australie (7%), cependant ce taux est faible par rapport aux résultats des études réalisées aux Etats-Unis d'Amérique (34–46%) (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII:** Pourcentage du mélanome de Dubreuilh dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	% Lentigo malin
B.K. Armstrong [19]	7
Askari et Al. [46]	46
A. Bellut [10]	7
Swetter et Al. [49]	34
<b>Notre série</b>	<b>2</b>



**Photo 19: Lentigo malin [39]**

**2-4 Mélanome acrolentigineux (photo 20)**

Il ne représente que 5% des mélanomes chez les blancs, mais il est beaucoup plus fréquent chez les noirs et les Asiatiques. L'âge moyen de survenue est de 60 à 70 ans. Le mélanome acrolentigineux siège principalement sur les zones palmo–plantaires, le lit et le pourtour unguéal [51]. 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 [37]. La présentation clinique initiale trompeuse et la localisation acrale surtout au niveau des pieds expliquent le retard du diagnostic dont les corollaires sont une épaisseur élevée de la tumeur et une gravité évolutive.

Ainsi dans ces localisations acrales, toute lésion pigmentée, toute lésion dont le diagnostic clinique est incertain ou qui se modifie doit être excisée [45].

Ce type anatomo-clinique représentait 52% de nos cas, ce taux est plus élevé par rapport à celui des séries occidentales et aussi africaines (tableau XIX).

**Tableau XIX:** Pourcentage du mélanome acrolentigineux dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	% Mélanome acrolentigineux
A. Bellut [10]	4
Swetter et Al. [49]	2
Askari et Al. [46]	3
J. F. Peko [50]	15
M. I. Diomandé [54]	19
<b>Notre série</b>	<b>52</b>



**Photo 20 : Mélanome acrolentiginieux [39]**

## **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% [45].

Le caractère métastatique est évoqué cliniquement et confirmé par l'histologie. La localisation unique ganglionnaire sans site privilégié est considérable et y majoritaire pour certains auteurs. Il peut s'agir de l'exérèse d'une lésion ancienne ou d'un mélanome non diagnostiqué. Il

peut s'agir aussi d'une régression spontanée d'un mélanome cutané primitif antérieur ou d'un mélanome des muqueuses difficile à identifier.

La recherche du mélanome primitif doit être orientée par la clinique et doit comprendre un examen cutané et des muqueuses complet (examen ORL, ophtalmologique, génito-urinaire et proctologique), éventuellement associé à des investigations paracliniques selon les signes d'appel [12, 45].

## **2- 6 Mélanome de l'enfant**

Le mélanome est une tumeur rare chez l'enfant, 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%. Ils sont souvent diagnostiqués tardivement en raison des difficultés de diagnostic.

Dans un tiers des cas, les mélanomes apparaissent sur nævus congénitaux, le plus souvent sur nævus congénital géant [56]. Le risque, au cours de la vie, d'avoir un mélanome sur un nævus congénital géant est estimé entre 5 et 15%.

Les mélanomes de l'enfant et de l'adolescent peuvent également être observés au cours du xeroderma pigmentosum ou d'un état d'immunodépression (immunodéficience génétique, néoplasie, chimiothérapie, transplantation d'organes, infection par les virus d'immuno déficience humaine) [12].

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 histiocytofibrome [45]. 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 identique à ceux d'un mélanome.

Dans notre série, un seul cas de mélanome survenant avant l'âge de 20 ans a été enregistré. Il s'agit d'un mélanome sur un terrain de xeroderma pigmentosum.

## 2-7 Mélanome achromique (photo 21)

Le mélanome achromique représente 1,8 à 8,1% des mélanomes cutanés [57]. Il n'y a pas d'atteinte prédominante chez l'homme ou la femme.

Cliniquement le mélanome peut prendre l'aspect d'une macule érythémateuse à bords irréguliers mimant de 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 kératoacanthome et de carcinome de Merkel. Il est décrit des cas de mélanome prenant l'aspect de plaques érythémateuses indurées ou de nodules sous-cutanés [58].

Le mélanome achromique siège plus fréquemment au niveau des extrémités, et plus particulièrement sous l'ongle [59]. L'âge moyen du diagnostic est de 47 à 62 ans [12].

Sur le plan histologique le mélanome achromique peut correspondre à des aspects histologiques différents (nodulaire, acrolentigineux...).

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.

Dans notre série, le mélanome achromique représentait 14% des cas.



Photo 21 : Mélanome achromique [58]

#### **2-8 Mélanome desmopalstique.**

Il s'agit d'une forme rare de mélanome, il survient surtout chez des sujets âgés ou d'âge moyen [12]. La tête et le cou sont les sites de prédilection [60]. 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. Cliniquement, il se manifeste par une plaque indurée ou un nodule souvent achromique [12]. Le diagnostic est parfois difficile [60].

## **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.**

Toute lésion suspecte de mélanome doit faire l'objet d'une biopsie exérèse. La simple biopsie partielle est possible devant une lésion de grande taille, 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 la reprise chirurgicale est faite rapidement.

Les marges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées à l'encre de chine, de préférence avant la fixation [12].

Le prélèvement doit être immergé rapidement dans le flacon de fixateur [37].

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 [12].

### **2- Nature mélanocytaire**

Le mélanome est une prolifération maligne des mélanocytes présents le long de la jonction dermoépidermique.

L'examen histologique permet d'abord de reconnaître la nature mélanocytaire de la tumeur par la mise en évidence de la mélanine dans la cellule néoplasique.

L'affirmation de la nature mélanocytaire par les colorations standards est parfois difficile en cas de mélanome achromique, le recours à l'immuno- histochimie permet à l'aide des anticorps protéine S100, anticorps monoclonal HMB45 d'affirmer cette nature.

Dans notre série, l'examen histologique a montré une prolifération tumorale pigmentée dans 90% des cas par la mise en évidence du pigment mélânique au niveau des cellules tumorales. L'immuno-histochimie a été réalisée dans 10% des cas pour confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur.

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

Le diagnostic de malignité se fait principalement sur des critères architecturaux et aussi cytologiques.

#### **3-1 Critères architecturaux**

- La grande taille de la tumeur qui n'est toutefois pas un critère absolu.
- L'asymétrie des limites latérales, mais celle-ci peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par les cellules tumorales ou épidermotropisme pagétoïde est le critère majeur de malignité.

- Absence d'involution (de maturation) des cellules vers la profondeur : dans un nævus, les cellules deviennent de plus en plus petites et « neuroïdes » dans le derme moyen et profond. Dans le mélanome, elles restent habituellement de grande taille [61].
- Le polymorphisme cellulaire avec plusieurs populations cellulaires différentes constitue également un critère de malignité.
- La présence d'éventuels emboles vasculaires ou d'une extension neurotrope est précieuse au diagnostic de malignité [12].

### **3-2 Critères cytologiques**

Ils constituent des éléments moins importants. La notion d'atypie cellulaire est subjective, les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes. Certains mélanocytes prennent plusieurs aspects notamment l'aspect épileptoïde rencontré dans le mélanome à extension superficielle et dans le mélanome nodulaire et l'aspect fusiforme trouvé dans le mélanome sur mélanose de Dubreuilh et le mélanome acrolentigineux.

Un mélanocyte malin a typiquement un gros noyau (plus gros que celui d'un kératinocyte) parfois de forme irrégulière [61].

La présence de mitoses est significative, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

Il faudrait noter enfin que la notion d'atypie nucléaire et d'anisonucleose ne définissent pas toujours le caractère malin de la lésion.

## **4- Histopronostic**

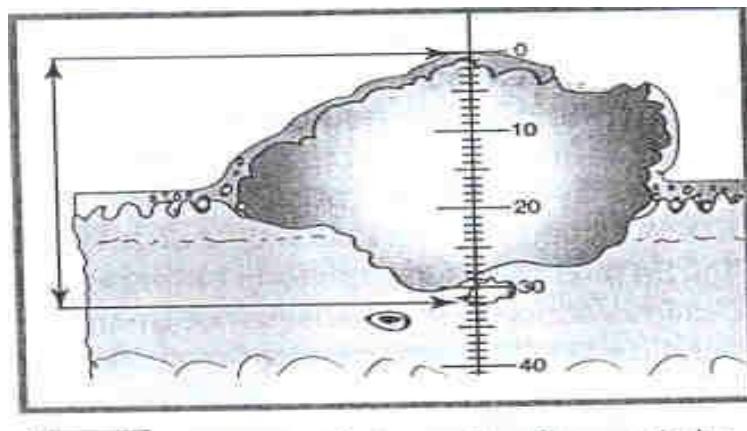
Après la confirmation du diagnostic histologique du mélanome, il est primordial de préciser les marqueurs histopronostiques qui sont de première importance.

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

L'épaisseur tumorale selon Breslow ou « indice de Breslow » est le paramètre pronostique le plus reproductible. Il s'agit d'un facteur indépendant, prédictif du risque de récidive et de décès. Il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie [63]. La mesure de l'épaisseur tumorale s'effectue au microscope, sur une coupe histologique standard, à l'aide d'un micromètre oculaire étalonné, au niveau de la zone la plus épaisse de la couche granuleuse de l'épiderme à la cellule mélanique maligne la plus profonde. Cette mesure est donnée en millimètres [37] (schéma 4).

Dans notre série, l'indice de Breslow était supérieur à 4 mm dans 76% des cas, ce taux reste élevé si on compare nos résultats à ceux des séries occidentales qui rapporte une faible épaisseur des tumeurs au moment du diagnostic [10, 19].

La valeur élevée de l'indice de Breslow chez nos malades témoigne d'un retard du diagnostic.



**Schéma 4 : indice de Breslow [37]**

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

Le niveau d'invasion est un élément essentiel pour établir un pronostic, sa valeur pronostique apparaît intéressante surtout pour les mélanomes de faible épaisseur, il détermine le degré de progression de la tumeur depuis l'épiderme jusqu'à l'hypoderme.

Ainsi, on distingue cinq niveaux de progression des mélanomes en profondeur [62].

- 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 5)

Dans notre série, 85% des malades présentaient un niveau de Clark IV et V.

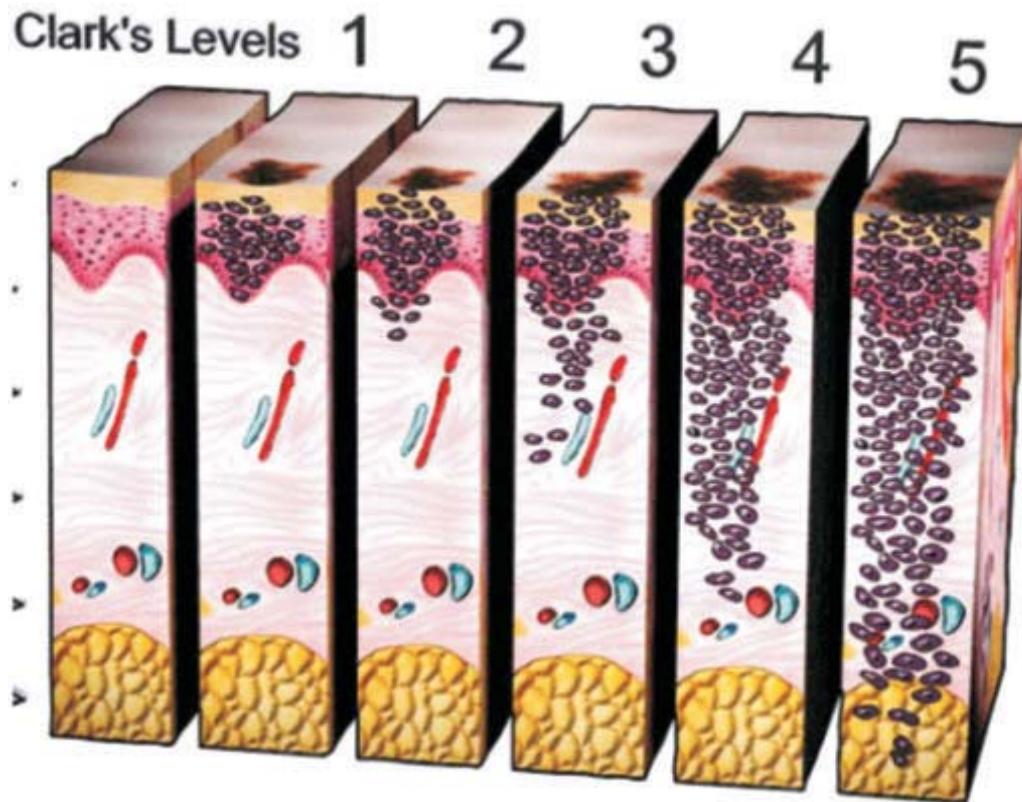


Schéma 5 : Niveaux de Clark

#### **4-3 Ulcération**

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative. Ce phénomène apparaît être un facteur pronostique indépendant [12].

Dans notre série, l'ulcération a été retrouvée dans 62% des cas.

#### **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 prolifération mélanocytaire, angiogénèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique [12]. La régression rend difficile l'interprétation histologique et peut faire sous-estimer le pronostic réel du mélanome en sous-évaluant son épaisseur [37].

Dans notre série, la régression tumorale a été notée dans 42% des cas.

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

### **1- Clinique**

Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche des éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que les douleurs osseuses, les céphalées.... Ensuite, 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 [12].

### **2- Bilan paraclinique**

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 [63].

## **2-2 Echographie abdominale**

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 [63].

## **2-3 TDM thoraco-abdomino pelvienne**

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 [65] (tableau XX).

## **2-4 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 [65] (tableau XX).

Dans la série des malades colligés au service de dermatologie du CHU Mohamed VI, tous les malades ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire et d'une échographie abdominale. Quatre malades ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et trois malades d'une TDM cérébrale.

#### Tableau XX : Bilan initial [65]

##### **EXAMEN CLINIQUE tous stades (AJCC/UICC)**

- a- Examen cutané complet et dermatoscopie
- b- Palpation des aires ganglionnaires
- c- Palpation abdominale

##### **BILAN SANGUIN**

- Stades I et II : Aucun recommandé
- Stades III et IV : PS100 sérique (pour obtention d'une valeur de base)

##### **EXAMENS RADIOLOGIQUES Stades I et II (AJCC/UICC)**

Breslow < 1 mm      ⇒ aucun examen

Breslow > 1 mm et < 4 mm ⇒ TDM thoraco-abdominal

Breslow > 4 mm      ⇒ TDM cérébro-thoraco-abdominal

##### **EXAMENS RADIOLOGIQUES stades III ou IV (AJCC/UICC)**

⇒ TDM cérébro-thoraco-abdominal

#### **2-5 Autres examens paracliniques**

##### **a- Tomographie à émission de positions**

La tomographie par émission de positions est une technique d'imagerie médicale qui permet d'examiner, par un examen unique, l'ensemble du corps, d'où l'intérêt particulier pour le mélanome qui présente souvent des métastases précoces avec une distribution quasi aléatoire dans le corps entier [66]. Ainsi, la TEP permet de visualiser les sites tumoraux grâce à leur caractère hypermétabolique, avec une augmentation de la captation et de la consommation du glucose. Un analogue du glucose marqué, le fluorodeoxyglucose (18FDG) est injecté puis détecté par une gamma-caméra [66].

Plusieurs travaux indiquent que la TEP est sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle [68,69] pour détecter les métastases viscérales du mélanome sauf les métastases cérébrales.

L'avantage de la TEP chez les patients avec un mélanome est la possibilité de mettre en évidence des métastases occultes.

Ainsi, la TEP peut être utilisée :

- dans le bilan d'extension initial des patients porteurs de mélanome à risque métastatique élevé (stade III de l'AJCC) dans la perspective d'une stratégie de prise en charge curative.
- dans le bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique [70].

### b- Biopsie du ganglion sentinelle

Il est désormais reconnu que le principal mode de dissémination distante du mélanome cutané est lymphatique. Le ganglion sentinelle correspond au premier relais de drainage lymphatique du mélanome cutané.

Sa recherche dans le cadre du mélanome a été introduite en 1992 par Morton et al. Cette procédure est actuellement fiable et reproductible du point de vue technique [71]. Son intérêt pronostique est reconnu mais son intérêt thérapeutique est en cours d'évaluation [62].

#### - Indications actuelles

La recherche du ganglion sentinelle n'est pas indiquée pour tous les mélanomes cutanés. Elle se pratique toujours dans le cadre d'un protocole ou d'un essai thérapeutique. Les dernières Standards, Options, Recommandations (SOR) émises par la Société Française de Dermatologie (SFD) et la Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en 2005, en accord avec les recommandations de l'American joint committee on cancer, définissent clairement les indications de cette procédure pour le mélanome cutané [62].

- Indice de Breslow > 1 mm et inférieur à 4mm
- Ulcération ou signes de régression clinique
- Absence d'adénopathie suspecte cliniquement

► Age supérieur à 18 ans

– **Procédure**

L'identification du ganglion sentinelle nécessite l'injection d'un traceur lymphophile. Deux méthodes peuvent être employées isolément ou associées :

► La méthode colorimétrique utilisant un colorant bleu : bleu parenté ou lymphazurine

► La méthode lymphoscintigraphique utilisant des particules radioactives (radio colloïde marqué).

Initialement, le repérage du ganglion sentinelle se faisait par méthode colorimétrique [72].

L'utilisation des deux techniques associées respecte l'ordre chronologique suivant :

– Lymphoscintigraphie préopératoire : elle consiste en l'injection intradermique de colloïde radio marqué au technicium 99 aux quatre points cardinaux autour de la cicatrice de l'exérèse du mélanome primaire, l'acquisition des images se fait par gamma-caméra.

– Détection peropératoire et prélèvement : elle débute par l'injection de bleu parenté V sodique 2,5%. La méthode d'injection est identique à celle du traceur radioactif.

La recherche de signal radioactif se fait à l'aide d'une sonde gamma. Par la suite, une incision cutanée est réalisée au niveau de la zone repérée, ainsi l'exploration chirurgicale consiste à repérer les canalicules lymphatiques bleutés qui cheminent jusqu'au ganglion sentinelle.

Les ganglions colorés en bleu seront considérés comme sentinelle et prélevés [47].

L'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle se fait sur des coupes en coloration standard. L'association à une technique d'immunohistochimie par anticorps monoclonal HMB-45, protéine antigénique S-100, permet d'augmenter de 10 à 20% le taux de détection de micrométastases [73].

## **VI– Classifications du mélanome**

Une fois l'exérèse tumorale de la lésion primaire et le bilan d'extension fait, une définition des stades évolutifs du mélanome s'impose.

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.

En effet, sept classifications différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques du mélanome.

⇒ Classification du MD. Anderson, établie en 1976 actuellement moins employée [12].

⇒ La classification de l'Union Internationale Contre le Cancer TNM UICC (1978) actuellement peu utilisée [12].

⇒ Classification en trois stades principalement utilisée en Europe. Le système original de Gold Smith (1979) a été modifié en 1993 par Mastrangelo.

Cette classification définit trois stades de l'évolution du mélanome : stade local, régional et métastatique [63] (tableau XXI).

**Tableau XXI: Classification TNM en trois stades, originale et modifiée**

STADE	SYSTEME ORIGINAL	SYSTEME MODIFIE
I	Mélanome primitif localisé : récidive locale	Maladie localisée : Ia : mélanome primitif isolé Ib : primitif et satellites dans un rayon de moins de 5 cm du primitif Ic : récidive locale dans un rayon de 5 cm de la cicatrice d'exérèse du primitif Id : métastases en transit (à plus de 5 cm de la cicatrice mais dans la zone de drainage lymphatique du primitif)
II	Métastases ganglionnaires régionales ou en transit	Métastases ganglionnaires régionales
III	Métastases à distance	Métastases à distance

⇒ Classification TNM de l'Américain Joint Committee on Cancer AJCC 1983 [12].

⇒ Classification de l'Union Internationale Contre le Cancer et de l'American Joint Committee on Cancer 1992. Cette classification est la plus utilisée dans la littérature [12] (tableau XXII).

Tableau XXII : Classification de l'Union Internationale Contre le Cancer et l'American Joint Committee on Cancer (UICC, 1992).

Stades	Critères
IA	Mélanome primitif < 0,75 mm d'épaisseur et/ ou de niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (No, Mo)
IB	Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ ou de niveau III de Clark (pT2) ; No, Mo
IIA	Mélanome primitif de 1,51 à 4 mm d'épaisseur et/ ou de niveau IV de Clark (pT3) ; No, Mo
IIB	Mélanome primitif > 4 mm d'épaisseur et/ ou de niveau V de Clark (pT4) ; No, Mo
III	Envahissement ganglionnaire régional et/ ou métastase en transit (pTx, N1 ou N2, Mo) N1 : métastase ganglionnaire < 3 cm dans son plus grand diamètre N2 : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre et/ ou métastase en transit N2a : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre N2b : métastase en transit N2c : N2a + N2b
IV	Métastases systématiques (Nx, Mx)

⇒ La classification TNM de l'AJCC (Buzaid 1997) (tableau XXIII). Cette classification tient compte des principaux facteurs cliniques, histopronostiques, d'évolutivité à savoir :

- l'indice de Breslow avec des bornes 1, 2 ,4 mm.
- la présence ou l'absence d'ulcération
- la présence ou l'absence de métastases lymphatiques régionales (satellites, microsatellites, en transit).
- la présence ou l'absence de ganglions atteints.

► la présence ou l'absence de métastases à distance.

Cette classification ne tient pas compte du niveau de Clark [60].

**Tableau XXIII: Classification clinique des stades évolutifs de mélanome (Buzaid 1997) [74].**

Stades	Critères
I	- I A T< 1mm sans ulcération - I B T< 1 mm avec ulcération T> 1mm et < 2 mm sans ulcération
II	- II A T> 1 mm et < 2 mm avec ulcération T> 2 mm et < 4mm 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

⇒ Classification TNM de l'AJCC 2001(tableau XXIV)

Cette classification a l'avantage par rapport aux précédentes de s'appuyer sur une analyse multi variée d'une cohorte de 17 600 patients [75,76].

Il s'agit d'une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique [64].

Pour l'évaluation pronostique de la tumeur primitive (T), les deux variables indépendantes les plus prédictives sont l'épaisseur de la tumeur initiale et la présence ou non d'une ulcération, le

niveau d'invasion n'apparaît comme variable indépendante que pour les tumeurs d'épaisseur inférieure ou égale à 1mm [73].

Concernant l'envahissement régional (N), les indicateurs pronostiques indépendants étant le volume des métastases et le nombre de ganglions envahis.

Pour l'évaluation métastatique (M), une stratification a été établie selon les localisations et la valeur du lactate déshydrogénase (LDH) [73].

**Tableau XXIV:** La nouvelle classification proposée par AJCC 2001 [79].

Stades	Critères
Stade IA	Tumeur inférieur ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a), No, Mo
Stade IB	Tumeur inférieur ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b), No, Mo Tumeur supérieur à 1 mm et inférieur ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), No, Mo
Stade IIA	Tumeur supérieur à 1 mm et inférieur ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), No, Mo Tumeur supérieur à 2 mm et inférieur ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), No, Mo
Stade IIB	Tumeur supérieur à 2 mm et inférieur ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), No, Mo Tumeur supérieure à 4 mm, sans ulcération (pT4a), No, Mo
Stade IIC	Tumeur supérieure à 4 mm, avec ulcération (pT4b), No, Mo
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (tout pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), Mo
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (tout pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), Mo Tumeur avec ulcération (tout pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), Mo
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (tout pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), Mo Tumeur avec ou sans ulcération (tout pT), métastases macroscopiques dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tout pT, tout N, M1)

## **VII- Pronostic du mélanome**

Le pronostic du mélanome est redoutable vu son pouvoir métastatique élevé et sa résistance aux traitements chimiothérapeutiques au stade métastatique disséminé. Ainsi la nécessité de prédire le profil évolutif de ce cancer se révèle importante.

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

Les principaux facteurs pronostiques sont histopathologiques et cliniques.

### **1- Facteurs cliniques**

#### **1-1 Age du malade**

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic [77]. 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 [78].

#### **2-2 Sexe**

De nombreuses études ont montré que le pronostic est meilleur chez les femmes que chez les hommes.

Selon Zetterson et al, le sexe féminin, à égalité d'indice de Breslow, d'âge et de localisation est associé à un meilleur pronostic. Ainsi, le sexe semble avoir un poids pronostique indépendant [78].

#### **3-3 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 [77, 78].

#### **4-4 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 [12].

#### **5-5 Stade de la tumeur**

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

**Tableau XXV : Le taux de survie à 5 ans selon le stade de la tumeur [44]**

Stade de la tumeur	Taux de survie à 5 ans
Stade local	89 à 96%
Stade régional	60%
Stade métastatique	14%

## **2- Facteurs histologiques.**

### **2-1- Indice de Breslow**

L'indice de Breslow est le premier paramètre de pronostic indépendant vu sa fiabilité et sa reproductivité. En effet, il existe une relation presque linéaire entre l'indice de Breslow et la mortalité [80] (tableau XXVI). Cet indice est également proportionnel au taux de récidives. Il constitue le déterminant le plus puissant au cours du stade local du mélanome.

**Tableau XXVI : Taux de survie à 5 ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local [12]**

Indice de Breslow	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
< 1mm	95%	91%
1,1 mm- 2mm	84%	74%
2,1mm- 4mm	68%	57%
> 4 mm	56%	44%

### **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. En effet, les taux de survie décroissent avec l'augmentation de la profondeur de l'invasion (tableau XXVII).

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

**Tableau XXVII: Le taux de survie à 5 ans selon le niveau de Clark [83].**

Niveau de Clark	Taux de survie à 5 ans
I	100%
II	80 - 90%
III	50 - 75%
IV	30 - 50%
V	15 - 30%

### **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.

#### **2-4 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 4 mm. Ainsi, la survie à 5 ans est de 60% si les ganglions sont indemnes et 30% s'ils sont atteints [81].

Des études récentes ont montré que le volume et le nombre des ganglions envahis sont des indicateurs pronostiques indépendants [75].

Le statut ganglionnaire obtenu par la biopsie du ganglion sentinelle occupe une place particulière dans l'évaluation du risque évolutif du mélanome. Ainsi, le taux de récidive semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif, cependant les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires [64].

### **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 immunothérapie ou chimiothérapie. Il permettrait en effet de différencier les sujets répondeurs des non répondeurs et a même été considéré comme un facteur pronostic.

– La L-tyrosine est le précurseur de la L-dopa. Il a été 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. Ce rapport semble actuellement le marqueur biologique le plus intéressant [4].

#### **3-2 Antigènes associés au mélanome**

- La protéine S100, une protéine spécifique du système nerveux central, a été retrouvée dans les mélanocytes, dans les mélanomes et leurs métastases. La valeur de la protéine S100 comme marqueur sérique du mélanome a fait l'objet de plusieurs études. 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. Elle aurait même une valeur pronostique indépendante.

- Le melanoma inhibiting activity (MIA) est une protéine sécrétée seulement par les cellules du mélanome et non pas 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 de cellules de lignées de mélanome. 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 [4,82].

## **VIII- Traitement du mélanome**

### **1- Moyens**

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

La chirurgie est actuellement, sans équivoque, le traitement de choix du mélanome. Elle consiste en l'ablation de la tumeur primitive, parfois associée à un curage ganglionnaire et, selon les cas, à la résection des sites métastatiques.

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

L'acte chirurgical initial est une étape incontournable du traitement curatif. Ainsi, l'exérèse de la tumeur primaire doit être complète et une marge macroscopique saine de 2 mm au moins doit être respectée autour de la lésion [62]. Elle permet de confirmer le diagnostic et de mesurer l'indice de Breslow dont le résultat détermine les marges d'exérèse de la reprise chirurgicale.

La reprise chirurgicale doit être réalisée rapidement [84]. Toutefois aucune étude ne permet de préciser s'il existe un délai maximal. Elle fait appel 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 micrométastases 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 micrométastases locales et de diminuer le risque de récidive 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 délaborant sur le plan esthétique et fonctionnel tout en préservant un pronostic identique.

La détermination de la marge d'exérèse se fait en fonction de l'indice de Breslow. La SFD et la FNCLCC ont conjointement émis des SOR concernant les marges d'exérèse (tableau XXVIII).

Ces SOR sont fondés sur l'analyse individuelle de cinq essais randomisés multicentriques internationaux comparant des marges d'exérèse étroites (1 à 2 cm) à des marges d'exérèse larges (3 à 5 cm) pour des mélanomes cutanés d'épaisseur inférieur à 4 mm 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 terme de survie globale et de survie sans récidive pour des marges supérieures à 3 cm par rapport à des marges entre 1 et 2 cm pour des mélanomes 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 cutanés *in situ* [64].

**Tableau XXVIII: Standards, options et recommandations. Marges d'exérèse [64]**

Epaisseur de Breslow	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	0,5 cm
0-1mm	1cm
1,01-2 mm	Entre 1 et 2cm
2,01-4 mm	2 cm
> 4 mm	Entre 2 et 3 cm

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges [62].

Pour les mélanomes unguéaux des doigts, il est actuellement recommandé de se limiter à une amputation digitale à hauteur de l'articulation interphalangienne distale pour les doigts longs et de l'interphalangienne pour le pouce [85]. Une résection cutanée avec contrôle histologique tridimensionnel des berges et greffe de peau totale est recommandé pour les mélanomes *in situ*.

[86,87]. Pour les mélanomes cutanés digitaux (mains, pieds) non unguéaux, l'attitude actuellement recommandée est l'amputation digitale au niveau de l'articulation proximale afin de respecter les marges de sécurité lors de l'exérèse élargie [88]. Les lésions proximales aux articulations métacarapophlangiennes ou métatarsophalangiennes sont traitées par exérèse élargie [89].

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 récidive lors de l'ablation des plans aponévrotiques. De plus, le plan aponévrotique semble être une barrière à la dissémination tumorale vers les plans profonds [62, 90].

Pour le recouvrement, une greffe cutanée doit être préférée à un lambeau afin de limiter les risques d'embolies métastatiques [84].

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

Le curage ganglionnaire systématique ou prophylactique était la procédure de rigueur, lors du diagnostic du mélanome cutané, jusque dans les années 1990. De nombreuses études ont retrouvé des résultats contradictoires quant aux gains pronostiques de cette pratique. La méta analyse de Lens inclut quatre essais randomisés évaluant le bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique (patient No, Mo) avec comme principal critère de jugement la survie globale [91] Aucun des essais n'a démontré de bénéfice en faveur du curage prophylactique. La méta-analyse n'a retrouvé aucune différence de survie à cinq ans entre le curage prophylactique et l'absence de curage.

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 [62]. 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 de curage ganglionnaire qui devient alors palliatif [62].

L'étendue du curage ganglionnaire ne fait pas l'objectif de consensus. En cas d'atteinte ganglionnaire inguinale, le curage inguino-crural simple est le plus souvent réalisé. Certains font remarquer qu'il existe un envahissement ilio-obturateur dans 25 à 50% des cas, mais la réalisation d'un curage inguino-crural et ilio-obturateur augmente la morbidité. Il n'est actuellement pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur de manière systématique. En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, un curage axillaire complet est recommandé. En cas d'atteinte ganglionnaire cervicale, le territoire de drainage des mélanomes de la tête et du cou est très hétérogène. La chirurgie compte au minimum un curage de la chaîne ganglionnaire atteinte ; mais il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant la nécessité d'un curage élargi aux chaînes ganglionnaires voisines [12].

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

Le traitement chirurgical ne se conçoit que pour des cas précis où l'acte chirurgical doit apporter un gain en terme de survie. En effet, cette indication doit être discutée en fonction de l'évolutivité de la maladie.

Pour les patients ayant une maladie d'évolutivité lente et accessible à une chirurgie radicale (cette accessibilité est déterminée par la localisation et le nombre de métastases), l'exérèse offre une possibilité de rémission complète et durable.

La chirurgie peut également être envisagée pour améliorer la qualité de vie du malade [12, 92]. C'était le cas de trois malades de notre série.

#### **1-2 Immunothérapie**

L'immunothérapie, ou modificateur de la réponse biologique occupe une place de plus en plus importante parmi l'arsenal thérapeutique du mélanome.

### a- L'immunothérapie par interféron

L'interféron est une cytokine possédant un rôle antiprolifératif et immunomodulateur lui conférant une activité anti-tumorale directe ou indirecte [93].

L'interféron alpha a essentiellement une place en traitement adjuvant dans le mélanome [94]. Cette molécule a été étudiée au cours des différents stades de la tumeur.

#### ⇒ Stade de tumeur primitive

L'interféron alpha 2a a obtenu une autorisation de mise sur le marché comme traitement adjuvant des mélanomes cutanés dont l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm. Après exérèse large de la tumeur, l'IFN est utilisé à des doses faibles de trois millions UI, trois fois par semaine, en sous cutané sur une longue période (18 mois). Cette indication a été obtenue à partir des données de deux études multicentriques. Tout d'abord, une première étude française randomisée (IFN alpha 2a aux doses de l'AMM contre abstention) portant sur 480 malades ayant été opérés d'un mélanome d'indice de Breslow supérieur à 1,5 mm a démontré, avec une médiane de suivi de 5 ans, une différence significative sur la survie sans rechute entre les malades traités et le bras contrôle avec une réduction du risque relatif de rechute de 25% dans le groupe traité. Au niveau de la survie globale, seule une tendance à un bénéfice a été notée [95].

La seconde étude d'origine autrichienne, portant sur la même population avec un schéma très voisin (trois millions d'unités par jour pendant trois semaines puis trois fois par semaine pendant 11 mois) a retrouvé des résultats similaires avec une diminution du nombre des rechutes dans le bras traité sans bénéfice à nouveau démontré sur la survie globale. A noter que dans les deux études l'IFN alpha était débuté dans les six semaines qui suivaient l'exérèse de la tumeur primitive [95].

Compte tenu de ces résultats, l'intérêt de l'IFN alpha à faibles doses en adjuvant au stade de tumeur primitive ne sera vraiment confirmé que lorsque d'autres études montreront un gain sur la survie globale.

Dans notre étude, un patient qui présentait un mélanome cutané dont l'indice de Breslow était supérieur à 1,5 mm sans adénopathie ni métastase à distance, a été mis sous interféron à raison 3 M UI trois fois par semaine pendant 18 mois.

⇒ **Stade d'envahissement ganglionnaire locorégional**

► **IFN alpha à faibles doses**

Trois études de la littérature (ECOG 1690, WHO 16, EORTC 18871) utilisant l'IFN alpha à faibles doses, ont démontré que l'IFN à ces doses n'avait aucun effet ni sur la fréquence des rechutes ni sur la survie globale.

► **IFN alpha à fortes doses**

Pour ce qui est de fortes doses, une première étude américaine randomisée contre abstention (ECOG 1684) a démontré un bénéfice à la fois en terme de survie globale et de survie sans récidive de l'IFN alpha 2b. Cette étude contrôlée et randomisée a été réalisée chez 287 patients dont 89% avec envahissement ganglionnaire. Ceux-ci recevaient la dose de 20 millions d'unités/m<sup>2</sup> par jour administrés en intraveineuse pendant un mois, puis de 10 millions d'unités/m<sup>2</sup> en sous cutané trois fois par semaine pendant 11 mois. Par rapport au groupe témoin, on a observé une amélioration significative dans le groupe sous IFN alpha 2b de la survie sans rechute et de la survie globale. Mais ces résultats ont été par la suite remis en cause par une autre étude (ECOG 1690) où 642 patients ont été randomisés en trois groupes : l'un recevait le schéma forte dose d'IFN alpha 2b du protocole ECOG 1684, le deuxième de l'IFN alpha 2b à faible dose et le troisième groupe ne recevait aucun traitement. Cette deuxième étude a confirmé l'effet des fortes doses d'IFN sur la diminution de rechutes, mais l'effet sur la survie globale n'a plus été retrouvé. Par ailleurs, aucun effet n'était démontré dans le bras faible dose ni sur les rechutes, ni sur la survie globale.

Une troisième étude randomisée ECOG 1694 a comparé le schéma forte dose d'IFN à un vaccin gangliosidique sur un grand nombre de patients (n=774). A nouveau, un effet à la fois sur la survie sans rechute et la survie globale a été démontré comparativement au groupe vaccin.

L'ensemble de ces travaux a permis d'aboutir à une AMM de l'IFN alpha 2b dans le traitement adjuvant à haut risque de récidive (Indice de Breslow supérieur à 4mm et/ ou atteinte ganglionnaire). 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 [95].

#### ► IFN à 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 [95].

#### ⇒ 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 4 à 5 mois.

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-platinium - 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 [95].

Les effets indésirables induits par l'interféron sont dominés dans leur fréquence par un syndrome pseudo-grippal et une altération de l'état général et dans leur gravité par les troubles psychiatriques sévères et la cytolysé hépatique [96].

La sévérité des effets secondaires peut justifier une modification du schéma d'administration en diminuant la posologie de l'interféron alpha, mais elle peut parfois nécessiter un arrêt temporaire ou définitif du traitement.

Certains effets secondaires comme la fièvre, les vomissements, les troubles psychiatriques modérés ou les troubles thyroïdiens peuvent bénéficier d'un traitement spécifique sans modification du traitement par l'interféron alpha.

Les effets secondaires fréquents et parfois sévères de l'IFN alpha 2b haute dose justifient un suivi régulier, tant clinique que biologique [97].

#### b- Immunothérapie par interleukine

L'interleukine 2 est connue pour sa capacité à stimuler et à amplifier la réponse immunitaire. L'interleukine 2 est administrée à raison de 600.000 à 720. 000 UI par kg en intraveineux trois fois par jour du premier au cinquième jour, puis du quinzième au dix-neuvième jour [97].

L'administration d'interleukine 2 à fortes doses par voie intraveineuse a été associée à une toxicité importante, avec des taux de réponses de 10 à 20% et l'existence de longues survies chez

certains patients répondeurs. De plus faibles doses administrées par voie sous cutanée n'ont pas montré de réponse clinique significative [98].

L'interleukine peut être associée à d'autres classes thérapeutiques de chimiothérapie, en particulier au cours du stade métastatique, réalisant la biochimiothérapie avec augmentation des taux de réponses, mais au prix d'une toxicité importante sans effet démonté sur la survie.

#### **c- Immunothérapie par BCG**

Elle peut induire la régression des métastases cutanées superficielles localisées, dans lesquelles ce vaccin a été injecté. Cependant, tous les essais d'immunothérapie par BCG par voie générale se sont avérés négatifs, tant en situation adjuvante qu'en situation palliative, seul ou associé à une autre molécule d'immunothérapie ou à une chimiothérapie [81].

#### **d- Immunothérapie spécifique du mélanome**

##### **► Immunothérapie ou vaccination active**

Le principe de la vaccination active repose comme tout procédé vaccinal actif sur l'utilisation des propres déterminants antigéniques de la cellule tumorale. Elle consiste à injecter un ou plusieurs antigènes exprimés par des cellules mélaniques en vue d'une stimulation des lymphocytes cytotoxiques du sujet porteur du mélanome [99].

Les mélanocytes expriment des antigènes (dont MAGE 1 et 3, NA-17, Mela-A/MART, gp 100, tyrosinase) pouvant être reconnus par des lymphocytes T cytotoxiques dans un contexte HLA spécifique (par exemple HLA A2 pour NA-17).

Ces antigènes sont obtenus par génie génétique, qui a permis de développer des vaccins constitués de peptides synthétiques de mélanome seul ou associé à un adjuvant. Les meilleures

réponses sont obtenues chez des patients atteints de métastases cutanées et sous cutanées. Une autre approche fait intervenir des cellules dendritiques ; cellules présentatrices d'antigènes chargées en peptides ou en lysat tumoral, dont le rôle dans l'immunité acquise est fondamental. La vaccination selon ce procédé thérapeutique vise une stimulation poly-antigénique et non plus spécifique d'un seul antigène. Elle entraîne une réponse anti-tumorale relativement importante. Les patients qui semblent bénéficier de ce type de vaccination sont ceux dont la maladie évolue lentement avec une masse tumorale faible de localisation cutanée, sous cutanée, ganglionnaire et pulmonaire [100].

### ► Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive ou adoptive consiste à injecter aux patients des lymphocytes T générés et sélectionnés *in vivo* à partir du sang ou de la tumeur.

Il existe des techniques de thérapie adoptive qui utilisent des lymphocytes T autologues spécifiques (TIL, Tumor Infiltrating lymphocytes) associés à des injections d'IL2 destinées à favoriser la survie, la multiplication et la fonction des TIL *in vivo*. L'objectif est de permettre la colonisation de la tumeur par des lymphocytes spécifiques d'antigènes tumoraux afin qu'ils développent dans la tumeur une réponse immunitaire entraînant la destruction des cellules cancéreuses.

Ainsi des travaux récents ont montré l'efficacité de cette approche dans le traitement du mélanome, en mettant en évidence, d'une part la corrélation entre le bénéfice thérapeutique et l'injection de lymphocytes T spécifiques d'antigènes de tumeur et ; d'autre part, la survie et la migration préférentielle de ces lymphocytes aux sites tumoraux.

En effet, 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 complications infectieuses et cancéreuses. Ainsi, il paraît important d'évaluer les indications de ce type de traitement.

Le bénéfice thérapeutique de cette approche concerne principalement les patients atteints de mélanome de stade III [99].

#### e- Thérapie génique

Elle constitue un nouveau domaine de recherche pour le mélanome, surtout pour les stades avancés de la tumeur.

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 allogéniques ou lymphocytaires cytotoxiques à l'aide de vecteurs viraux ou plasmidiques.

Cette transfection se fait soit *in situ* où 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) [101,102].

#### 1-3 Chimiothérapie

La chimiothérapie anti-mitotique est davantage indiquée au cours du stade métastatique du mélanome. En effet, différents médicaments ont pu démontrer une efficacité au moins partielle sur le mélanome à un stade disséminé.

##### ►Dacarbazine et analogues

- La dacarbazine est toujours considérée comme le médicament de référence en monothérapie.

Les taux de réponse varient suivant les études entre 15 et 23% avec seulement 5% de rémission complète. 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 récidive après plusieurs années [12]. Les réponses sont essentiellement observées au niveau des tissus mous (peau, tissu sous cutané et ganglions) ; sur les localisations viscérales, son activité est moindre, à l'exception des métastases pulmonaires. La dacarbazine n'a pas d'action en cas de localisation cérébrale, car elle ne franchit pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique.

Les schémas d'administration les plus fréquemment utilisés sont les suivants : 250 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours ou 850 à 1000 mg/m<sup>2</sup> sur une journée, avec des cycles toutes les 3 à 4 semaines [92].

Les effets secondaires les plus fréquents sont essentiellement d'ordre digestif (nausées et vomissements). Le médicament entraîne également un risque de toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie), de toxicité hépatique parfois grave et de phototoxicité.

- Le Temozolomide (temodal) analogue de la dacarbazine. Il a des caractéristiques pharmacologiques intéressantes : une très bonne biodisponibilité après administration par voie orale et une capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique.

Le Temozolomide est administré à raison de 200 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours.

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

Carmustine, lomustine, semustine prescrites en monothérapie donnent des taux de réponses de 13 à 18%. Du fait d'un passage de la barrière hémato-encephalique, la fotémustine a une activité surtout dans les localisations cérébrales avec un taux de réponse de 25%. Le schéma d'administration recommandé est en traitement d'induction 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure, une fois par semaine pendant trois semaines suivie d'une période de repos de 4 à 5 semaines puis d'un traitement d'entretien toutes les 3 semaines à 100 mg/m<sup>2</sup> [92]. La toxicité est essentiellement hématologique et digestive.

#### ► 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 [92].

#### ► Cisplatine

En monothérapie, il donne des taux de réponse objective modeste de 10 à 15% de courte durée, environ 3 mois [92].

#### ► Polychimiothérapie

De nombreuses combinaisons de chimiothérapie ont été proposées avec des taux de réponse au-delà de 50%, mais les études portent sur des effectifs limités, la qualité de vie des patients 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 [12].

Ainsi, la supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée [92].

#### **1-4 Radiothérapie**

Elle s'envisage à titre symptomatique pour le contrôle transitoire de certaines localisations métastatiques. Les meilleures indications sont palliatives pour les métastases osseuses hyperalgiques avec sédation des douleurs osseuses dans 75 à 85%, les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables et les métastases cérébrales [12].

En cas de métastase cérébrale solitaire une exérèse chirurgicale suivie d'une irradiation permettraient un meilleur contrôle des symptômes neurologiques [12], cependant la radiothérapie n'a pas démontré d'intérêt en association avec la fotémustine dans le traitement des métastases cérébrales [92].

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 [103].

#### **1-5 Hormonothérapie**

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

- Le tamoxifène utilisé au cours des stades métastatiques du mélanome, il n'a aucune efficacité objective en monothérapie. Le tamoxifène utilisé en combinaison avec la chimiothérapie a des résultats controversés [92].
- L'acétate de mégestrol en situation adjuvante au cours des stades locorégionaux n'a pas montré de gain de survie [104,105].

## **2- Indications**

Le traitement du mélanome ne peut être radical qu'à la phase de tumeur primitive et à celle d'extension locorégionale. Au stade métastatique, le traitement est souvent palliatif.

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

Le traitement du mélanome primitif repose essentiellement sur la chirurgie qui consiste en l'exérèse complète de la tumeur, complétée selon l'indice de Breslow par une éventuelle reprise des marges d'exérèse.

Le mélanome sur mélanose de Dubreuilh, constitue un cas particulier. Sa localisation faciale, son volume et son étendue font que l'acte chirurgical, avec des marges sécuritaires correctes, est associé à un préjudice esthétique considérable surtout chez les femmes. Plusieurs auteurs préconisent une marge de 5 à 10 mm sans qu'il y ait de consensus spécifique concernant ce type de mélanome [103].

La technique de Mohs qui permet un examen plus précis lors de l'intervention peut être alors proposée, mais elle est souvent difficilement réalisable en pratique [103].

Un mélanome unguéal, de l'extrémité d'un doigt ou d'un orteil, nécessite souvent une amputation partielle enlevant la dernière phalange et l'articulation interphalangiennne adjacente [12].

La radiothérapie, la cryothérapie peuvent être proposées lorsque les malades sont inopérables.

L'interféron alpha 2a à faibles doses est indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (AJCC 2001) (Breslow > 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée [64].

Le curage ganglionnaire prophylactique n'est pas recommandé après exérèse d'un mélanome cutané isolé. Toutefois la biopsie du ganglion sentinelle peut être proposée dans le cadre

d'essais thérapeutiques ou de protocole d'évaluation pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est compris entre 1 et 4 mm ou ulcérés [64].

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

### **►Métastases en transit**

Les nodules en transit correspondent à des récidives cutanées survenant en deçà du premier relais ganglionnaire régional. Unique ou en petit nombre, ils relèvent d'une exérèse chirurgicale [84].

Cette exérèse est réalisée avec des marges macroscopiques saines. Certains auteurs comme Essner et al. recommandent une marge saine de 1 cm à laquelle ils rapportent une survie médiane de deux ans [106].

Dans les suites de l'exérèse, aucun traitement n'a fait preuve de son intérêt en traitement adjuvant, y compris la dacarbazine. Toutefois en cas de récidives rapprochées des nodules en transit, l'interféron à faibles doses (3 MU, 3 fois par semaine) pourrait avoir un intérêt en traitement adjuvant pour diminuer ou prévenir la formation de nouvelles lésions [84].

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 [107]. Le laser CO<sub>2</sub> se révèle une alternative efficace lors de métastases en transit multiples. Il permet de traiter en moyenne une trentaine de lésions dans le même temps [62].

Une alternative dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocole est la perfusion isolée de membre pour les patients présentant de nombreuses métastases en transit au niveau d'un

membre. 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) [62], mais l'amélioration de la survie n'est pas prouvée [12].

D'autres méthodes thérapeutiques à visée palliative moins invasives telles la radiothérapie, la cryochirurgie, l'administration intralésionnelle d'immunomodulateur peuvent être proposées dans le traitement des métastases en transit [12].

Par ailleurs, quelques études récentes indiquent que ces stades de récidives locales de mélanome pourraient être une bonne indication de la vaccination antitumorale [84].

#### ►Métastases ganglionnaires

Le traitement de référence demeure le curage de l'aire ganglionnaire atteinte.

La radiothérapie peut être proposée à titre complémentaire en cas de chirurgie ganglionnaire incomplète (adénopathie fixée, envahissement majeur inaccessible).

L'immunothérapie à base d'interféron alpha 2b à fortes doses (20 MUI/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse le premier mois, 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, puis 10 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine en sous cutané, pendant les 11 mois suivants) peut être discuté avec le patient [84]. Le problème essentiel de ce traitement est celui de sa tolérance, notamment le premier mois avec un retentissement sur la qualité de vie souvent important en raison des effets secondaires qui peuvent nécessiter une réduction des doses, voire un arrêt du traitement.

L'immunothérapie adoptive par tumor infiltrating lymphocytes (TIL) pourrait être bénéfique à ce stade. En effet, une étude clinique randomisée a montré que l'injection en traitement adjuvant de TIL dans les 6 semaines qui suivent le curage est associée à une augmentation de la survie globale chez les patients n'ayant qu'un seul ganglion envahi [84]. Ces résultats doivent être confirmés par des études ultérieures.

La chimiothérapie adjuvante n'a jamais démontré son efficacité à ce stade.

### 2-3 Stade métastatique

Il n'y a pas de traitement curatif du mélanome disséminé. Toutefois, certains traitements palliatifs permettent d'obtenir une régression tumorale significative.

La chirurgie peut offrir une possibilité de rémission complète durable pour les patients ayant une maladie d'évolutivité lente et accessible à un geste chirurgical radical.

La radiothérapie est envisagée pour le contrôle transitoire de certaines localisations métastatiques : métastases osseuses hyperalgiques, métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables et métastases cérébrales.

Le traitement palliatif conventionnel, à ce stade, demeure la chimiothérapie par la dacarbazine avec des taux de réponses de 15 à 23% [12]. Toutefois, la fotémustine demeure la chimiothérapie de référence dans les métastases cérébrales.

La supériorité des polychimiothérapies n'a pas été démontrée par rapport à la dacarbazine seule, et comporte une toxicité accrue et donc un impact important sur la qualité de vie du malade.

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.

L'immunothérapie spécifique du mélanome (vaccination) n'a pas encore démontré son intérêt en phase métastatique et nécessite d'être évaluée à travers des essais cliniques [92].

## **IX- Evolution**

Le risque évolutif des mélanomes cutanés primitifs est la survenue de métastases. Le taux de survie à 5 et 10 ans, tous paramètres confondus, se situe entre 74% et 80% [12].

L'évolution peut se faire :

– Vers la récidive au site opératoire.

– Vers la constitution de métastases en transit, puis de métastases dans les ganglions satellites ; ces métastases locorégionales ne sont pas nécessairement précédées d'une récidive 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% [63].

Les délais et les fréquences de survenue d'une première métastase sont significativement corrélés à l'indice de Breslow [12]. Ainsi, la survenue d'une première métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la probabilité du décès est maximum entre la deuxième et la troisième année postopératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives.

Le pronostic du mélanome est difficile à prédire. En effet, des tumeurs de faible épaisseur peuvent disséminer. Inversement, des tumeurs épaisses peuvent ne pas métastaser en dépit d'une évolution longue [108].

L'évolution du mélanome peut être marquée également par la survenue d'un deuxième mélanome. Ainsi, le risque de survenue d'un deuxième mélanome est 400 fois supérieur chez un sujet qui a déjà eu un mélanome que dans la population générale [37].

Aux stades locaux et locorégionaux, la maladie est accessible à des traitements efficaces avec des chances de guérison. Au-delà ; les chances d'un traitement curatif sont quasiment nulles. Ceci explique l'importance capitale du suivi des malades opérés d'un mélanome primitif isolé [12].

## **X- Surveillance**

La surveillance instituée après traitement du mélanome primitif a pour objectif la détection précoce des récidives locorégionales et à distance, permettant d'agir efficacement avec des mesures thérapeutiques adéquates et rentables.

Cette surveillance vise aussi la détection d'un deuxième mélanome indépendant de la tumeur primitive, surtout en présence de facteurs de risque. Elle a aussi un rôle dans la recherche et la prise en charge des effets indésirables des traitements adjuvants.

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

Les tests de surveillance se limitent en pratique à l'examen clinique. Les autres examens (radiographie du thorax, échographie des chaines ganglionnaires ou viscérales, tomodensitométrie ou imagerie par résonnance magnétique nucléaire) ne sont réalisés qu'en cas de signes d'appel cliniques.

Une surveillance à vie est conseillée, car au-delà de la cinquième année, le risque de récidive se stabilise mais ne devient pas nul, quelle que soit l'épaisseur du mélanome initial.

De nombreuses propositions et réunions de consensus ont été faites dans divers pays.

**- Conférence de consensus française 1995 [63]**

**a- Mélanome in situ**

Une surveillance clinique tous les 6 mois pendant deux ans est suffisante, puis une fois par an pendant 5 ans.

**b- Epaisseur du mélanome < 1,5 mm selon Breslow**

L'examen clinique tous les 6 mois est justifié pendant 10 ans, puis une fois par an toute la vie.

**c- Epaisseur de mélanome > 1,5 mm ou existence de signes de régression histologique quelle que soit l'épaisseur.**

Un examen clinique tous les mois pendant 5 ans, puis tous les 6 mois pendant les 5 ans suivants et ensuite une fois par an toute la vie.

Les techniques d'imagerie sont à mettre en oeuvre quand les signes cliniques font suspecter des métastases ganglionnaires, viscérales ou osseuses. Elles n'ont pas d'utilité à titre de dépistage systématique.

**- SOR 2005 [64]**

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stade I (AJCC) doit comporter un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie. Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel n'est recommandé.

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stade II et III doit comporter un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an pendant toute la vie. Une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années. Pour les stades IIA et IIB (AJCC), aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Pour les stades IIC et III (AJCC), des examens d'imagerie complémentaire (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.

### **- Intérêt de l'autosurveillance**

Le patient participe autant que le médecin dans cette surveillance. L'autosurveillance doit être enseignée au malade au cours de la prise en charge initiale. En effet, une étude a montré que 47% des métastases ganglionnaires et 72% des récidives cutanées locales sont découvertes par le malade lui-même. L'autosurveillance est effectuée par le malade à la recherche des signes inquiétants tels que : réapparition d'une lésion pigmentée au niveau de la cicatrice d'exérèse, apparition de nodules cutanés ou sous cutanés, modification des tâches pigmentées, apparition d'adénopathie superficielle [63]. Cet examen est à effectuer une fois par mois.

## **XI- Prévention**

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, la gravité du pronostic de ce cancer lorsqu'il est diagnostiqué tardivement et l'identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir convergent fortement vers la nécessité de développer des mesures de prévention. En effet, la guérison est possible si le diagnostic est porté à un stade précoce.

La prévention du 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 a pour but la diminution de la morbidité et la mortalité liées au mélanome en découvrant la maladie à un stade précoce compatible avec un traitement à visée curative.

### **1- Prévention primaire**

Elle cherche à réduire l'exposition aux ultraviolets artificiels et notamment au soleil.

La protection solaire consiste avant tout à éviter l'exposition au soleil pendant les heures d'ensoleillement intense (entre 12 heures et 16 heures) et à porter des vêtements appropriés.

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 les coups 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.

Ainsi, 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 compagnes 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 [12].

De nombreuses campagnes de prévention ont été menées ces dernières années, dans divers pays (Australie, France, Etats-Unis,...), mais l'efficacité de ces campagnes et leur rapport coût efficacité sont très difficile à évaluer.

## **2 – Prévention secondaire**

La prévention secondaire consiste d'abord en l'exérèse des nævus à haut risque de transformation maligne, c'est à dire des grands nævus congénitaux qui n'expliquent néanmoins que très peu de mélanome. Elle consiste également en la surveillance des sujets à haut risque, c'est-à-dire ceux qui sont porteurs de nævus dysplasique et ceux qui ont des antécédents de mélanome.

L'éducation de la population à l'autodépistage et la formation des médecins au diagnostic précoce constituent donc la phase clé de la stratégie thérapeutique du mélanome. En effet, l'apprentissage de l'autodépistage est d'autant plus nécessaire qu'un certain nombre de mélanome ont un profil de progression tumorale rapide sans lésion préexistante [109].

# CONCLUSION

L'étude des cas de mélanomes colligés dans le service de dermatologie du CHU Mohamed VI et dans les différents laboratoires d'anatomie pathologique de Marrakech sur une période de 11 ans, nous a permis de définir les particularités épidémiologiques et cliniques du mélanome dans la région de Marrakech.

C'est une tumeur dont l'incidence continue à augmenter, puisque plus de 50% des cas du mélanome ont été diagnostiqués pendant les quatre dernières années, ainsi la nécessité de sensibiliser les praticiens vis-à-vis de cette tumeur s'impose.

Un âge moyen de survenue élevé de 62 ans.

Une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,5.

Une localisation préférentielle au niveau des membres inférieurs et plus particulièrement plantaire, chez les deux sexes. Localisation d'ailleurs similaire à celle des pays maghrébins et africains.

Une prédominance des formes acrolentigineux (52%) suivi des formes nodulaires (20%).

Un indice de Breslow élevé, ainsi 76% de nos malades présentaient un indice de Breslow supérieur à 4mm, ce qui témoigne d'un retard du diagnostic.

Ainsi, malgré la rareté du mélanome dans notre pays, celui-ci comporte certains facteurs de mauvais pronostic à savoir : l'âge avancé, le sexe masculin, 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.

# RESUMES

## RESUME

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 de Marrakech.

Une étude rétrospective descriptive a été menée sur une période de 11 ans (1996–2006), incluant tous les cas de mélanome cutané colligés dans le service de dermatologie et d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI ainsi que les différents laboratoires d'anatomie pathologique privés du Marrakech.

Cinquante cas de mélanome cutané ont été recensés. L'âge moyen était de 62 ans et le sex ratio (H/F) de 1,5. Un seul cas de mélanome sur xeroderma pigmentosum a été rapporté. La taille tumorale moyenne était de 3,26 cm. Le membre inférieur était le siège électif de la tumeur (56%) intéressant la région plantaire dans 75% des cas. Le mélanome acrolentigineux était le type anamnèse clinique le plus fréquent (52%). L'indice de Breslow était supérieur à 4 mm dans 76% des cas.

Concernant la série des mélanomes cutanés colligés au service de dermatologie du CHU Mohamed VI (12 malades), la chirurgie d'exérèse a été préconisée dans 75% des cas, 25% des malades ont bénéficié d'une chirurgie palliative. Le traitement adjuvant a été proposé dans 33% des cas.

Au Maroc, le mélanome présente des particularités épidémiologiques et anamnèses 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 maghreb 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 Marrakech.

A descriptive retrospective study has been undertaken over a period of 11 years from 1996 to 2006, including all the cases of cutaneous melanoma brought together in the service of dermatology and pathological anatomy of the CHU Mohamed VI as well as the various private laboratories of pathological anatomy of Marrakech.

Fifty cases of cutaneous melanoma were listed. The average age was 62 years and the sex ratio (H/F) of 1,5. Only one case of melanoma on xeroderma pigmentosum was reported. The average tumoral size was 3,26 cm. The lower member was the elective seat of the tumour (56%) interesting the plantar area in 75% of the cases. The acral lentiginous melanoma was the most frequent type anatomo-clinic (52%). The index of Breslow was higher than 4 mm in 76% of the cases.

Concerning the series of the cutaneous melanoma brought together in the service of dermatology of the CHU Mohamed VI (12 patients), the surgery of exerese was recommended in 75% of the cases, 25% of the patients profited from a palliative surgery. The auxiliary treatment was proposed in 33% of the cases.

In Morocco, the melanoma presents epidemiologic and anatomo-clinic characteristics similar to those found in the Maghrébines and African studies and contrasting with the data of the Western literature. The bad forecast and the difficulty of assumption of responsibility of the cutaneous melanoma impose an early tracking of these tumours.

## ملخص

الميلانوم هو ورم خبيث ينمو على حساب خلايا تدعى ميلانوسين. يعتبر الميلانوم من اخطر الأورام الجلدية نظرا لقدرته على الانتشار في جميع أعضاء الجسم. في المغرب وعلى غرار باقي دول المغرب العربي و إفريقيا فان نسبة هذا الورم تبقى ضعيفة رغم الت shamis الذي تعرفه هذه المناطق. الهدف من الدراسة التي قمنا بها يمكن في تحديد ابرز خصائص الميلانوم في منطقة مراكش

لقد قمنا بدراسة إستعادية لإحصاء جميع حالات الميلانوم المسجلة بكل من مصلحة الأمراض الجلدية و مختبر التشريح المرضي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس و كذلك مختلف مختبرات التشريح المرضي بالقطاع الخاص بمدينة مراكش خلال إحدى عشرة سنة (من 1996 إلى غاية 2006).

تم إحصاء خمسون حالة ميلانوم. معدل سن الإصابة بهذا الورم هو 62 سنة. العنصر الذكري يبقى الأكثر إصابة بهذا المرض. تم تسجيل حالة واحدة للميلانوم على مرض الجلد الو راثي. معدل حجم الورم هو 3.26 سنتيمتر. يتمركز الورم أساسا بالأطراف السفلية بنسبة 56 % خصوصا بسفح الأرجل بنسبة 75 %. يبقى الورم الميلاني للأطراف الأكثر انتشارا بنسبة 52 %. سمك الورم تجاوز 4 مم في 76 % من الحالات.

بالنسبة لحالات الميلانوم التي تم تسجيلها بمصلحة الأمراض الجلدية بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس (12 حالة) تم اعتماد الجراحة (استئصال الورم) بنسبة 75 % 25 % من المرضى استفادوا من جراحة مكملة. تم اقتراح علاج مراافق في 33 % من الحالات.

في المغرب يتميز الميلانوم بخصائص مشابهة لتلك الموجودة بالدراسات المغاربية و الإفريقية ومتناقضه مع الدراسات الغربية.

التبؤ السيئ و صعوبة علاج الميلانوم يحتم تشخيص هذا الورم في مرحلة مبكرة.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1– Martin Catala, jean-Michel André et Jacques Poirier.**

Histologie : organes, systèmes et appareils.

*La peau et les phanères 2006–2007: 57–64.*

**2– H. Bachelez, N. Basset-Seguin, B. Crickx et al.**

Les grandes fonctions de la peau.

*Ann dermatol Venereol 2005; 132 : 8549–68.*

**3– C. Prost-Squarcioni, M. Heller, S. Fraitag.**

Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes.

*Ann Dermatol Venereol 2005; 132 : 855– 48.*

**4– K. Stoitchkov et T. Le Bricon.**

Marqueurs biologiques actuels de progression du mélanome cutané.

*Annales de biologie clinique 2000; 58 (2):157–65.*

**5– O. Dereure.**

Mélanomes malins cutanés.

*Objectif Peau 1994 : 24–28.*

**6– Michèle M. Delaunay.**

Mélanome cutané: le diagnostic précoce, un devoir d'efficacité.

*La revue du praticien 2004; 54: 1179–1180.*

**7– Jean-luc Bulliard, Brian Cox.**

Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site 1969–1993.

*International Journal of Epidemiology 2000; 29: 416–423.*

**8– Jean-Jaques Grob et Marie-Alette Richard.**

Epidémiologie et prévention du mélanome.

*La revue du praticien 2004 ; 54 : 1181–1186.*

**9– Laurence Chérie-Challine, Jean-Michel Halna et Laurent Remontet.**

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

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

**10- A. Bellut, I. Vivard, R. Unvois et al.**

Nouveaux cas de mélanomes en Lorraine en 2000 et 2001 : enquête prospective sur deux ans réalisée par l'Union régionale des médecins libéraux de Lorraine.

*Nouv Dermatol 2003 ; 22 : 154-157.*

**11- J.-L Bulliard, R. G. Panizzon, F. Levi.**

Prévention du mélaonme en Suisse: où en sommes nous?.

*La revue Médicale Suisse ; 3063: 1-6.*

**12- MP Di Cesare, A Antumes, F. Truchetet.**

Mélanome.

*Encycl Méd Chir; dermatologie 2000; 98-595-A-10 : 1-15.*

**13- G. Napo Koura, P. Pitche, K. Tchangaï-Walla, et al.**

Les cancers cutanés au Togo.

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

**14- S. El Mesbahi, K. Zhouhair, T. El Ouzzani, S. Azzouzi, H. Lakhdar.**

Mélanome malin à casablanca : une tumeur à ne pas méconnaître ; Service de dermatologie-vénérologie CHU Ibn Rochd- Casablanca.

*Journal du praticien 2005 ; tome XIV supplément : 21.*

**15- L. Benzekri, R. Chraibi, J. Bouhab, H. Chraibi, K. Senouci, M. Ait ourghroul, B. Hassam.**

Les cancers cutanés à Rabat ; Service de dermatologie CHU Ibn Sina Rabat.

*Journal du praticien 2005 ; tome XIV supplément : 202-206*

**16- F. Bennouna Biaz, M. Ait Ourghroui, Habib-Dine et al.**

Le mélanome au Maroc.

*Les nouvelles dermatologiques 1998; 17 (2) : 56-59.*

**17- Nina M. Fisher, julie V. Schaffer, Marianne Berwick et al.**

Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma.

*J Am Acad dermatol 2005; 53 (3): 393-406.*

**18- J. Michel Halna, M. Grandadam, A. Buemi.**

Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996. Résultats du registre du cancer du Haut-Rhin.

*Nouv Dermatol 2000; 19 : 48-56.*

**19- Mathiey Boniol, bruce K. Armstrong, Jean-françois doré.**

Variation in incidence and fatality of melanoma by season of diagnosis in New South Wales Australia.

*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15 (3): 524-528.*

**20- 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.*

**21- P. Bernard, C. Derancourt, E.Arnoult-Coudox, R.Picot, C. Delvincourt et l'association des dermatologues de champagne-Ardenne.**

Etude prospective de l'incidence des cancers cutanés dépistés en pratique dermatologique dans la région Champagne-Ardenne.

*Ann Dermatol Venereol 2001; 128 : 883-887.*

**22- Eva Mansson- Brahme, Hemming Johansson, Olle Larsson, Lars E. Rutqvist, Ulrik Ringborg.**

Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994.

*Acta Oncologia; 41(2): 138-146.*

**23- M. Huerre, D. Dubourdieu, P. Ravisse.**

Le mélanome cutané en Nouvelle Calédonie. Etude de 97 observations.

*Bull Cancer 1993 ; 80 : 235-247.*

**24- Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale.**

Evaluation des risques liés à l'exposition aux ultraviolets ; mai 2005.

**25- P. Saiag, J-J. Grob, E. Grosshans.**

Tumeurs cutanées épithéliales et mélаниques : mélanomes.

*Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 2S143-2S148.*

**26- H. Sanho-Garnier.**

Cancérologie dermatologique: soleil, phénotypes cutanés et mélanome.

*Eurocancer 2003 : 213.*

**27- A. Ramli.**

Le mélanome: étude à propos de 10 cas et revue de la littérature.

*Thèse numéro 125; Rabat 2005.*

**28- J-J.Grob.**

Nævus : Prise en charge.

*Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences Flammarion 2001 : 571-575.*

**29- J-J. Grob.**

Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : Nævus.

*Ann Dermatol venereol 2003 ; 130 :3S146 - 3S149.*

**30- B. Giannotti, P. Carli.**

Facteurs de risque de mélanome dans les populations méditerranéennes.

*Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128: 992-6.*

**31- R. Dummer, M. Hess Schmid, J. Hanfer.**

Nævi mélanocytaires et mélanome cutané.

*Forum Med Suisse 2002; 10: 224-231.*

**32- S. Abraham V. Piguet.**

Mélanome et génomique.

*Revue Médicale Suisse ; 2381:1-9.*

**33- Ferdy J. Lejeune.**

Actualités sur les mélanomes.

*Bull Cancer* 1999 ; 86(1): 47-51.

**34- H. Pujol, P. Banzet, J. P. Césarini.**

Mélanome: Données épidémiologiques: fréquence, causes.

*Monographie de l'association française de chirurgie. Rapport présenté au 84 ème congrès français de chirurgie* 1982:1-9.

**35- C. ROBERT et A. SARASIN.**

Xeroderma pigmentosum.

*Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion* 2001 : 885-886.

**36- B. Fazza, M. Zghal, C. Bailly.**

Mélanome et xeroderma pigmentosum: 12 cas.

*Ann dermatol Venereol* 2001; 128: 503-6.

**37- Michele M. Delaunay.**

Diagnostic et suivi du mélanome cutané.

*La revue du praticien* 2004; 54:1193-1201.

**38- ESMO.**

Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma.

*Annals of oncology* 2005; 16 (supplement 1): i66-i68.

**39- B. Dreno, Pascale Naudin-rousselle.**

La prise en charge du mélanome.

*La FMC du généraliste* 2005 ; 2340: 1-8.

**40- E. Lemmonier, R. P. Braun, J. Guillad, J. H. Saurat et al.**

Dermatoscopie.

*Encycl Med Chir ; dermatologie* 1998; 98-105-A-10 :1-8.

**41- G Argenziano, G. Fabbrocini, P. Carli et al.**

Epiluminescence microscopy for diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions.

*Arch dermatol 1998; 134: 1563-1571.*

**42- V. de Giorgi et P. Carli.**

Peut-on évaluer l'épaisseur d'un mélanome au dermatoscopie.

*Dermatol 2002 ; 20 : 305-308.*

**43- G Argenziano, G. Fabbrocini, P. Carli et al.**

Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness.

*J Am Acad Dermatol 1999; 40: 61-68.*

**44- Erika A. Rager, Edward P. Bridgeford, David W. Ollila.**

Cutaneous melanoma: Update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *American family Physician 2005; 73 (2): 269-276.*

**45- Marie François Avril.**

Aspects cliniques du mélanome cutané.

*Revue du praticien 2004 ; 54 : 1187-1192.*

**46- Sharone K. Askari, Sarah E. Scheram, Rachel A. Wenner.**

Evaluation of prospectively collected presenting sings symptoms of biopsy-proven melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and seborrheic keratosis in an elderly male population.

*J Am Acad Dermatol 2007 ; 56 (5): 739-747.*

**47- Michele McPherson, Mark elwood, Dallas. R. English et al.**

Presentation and detection of invasive melanoma in high-risk population.

*Am Acad Dermatol 2006; 54 (5): 783-792.*

**48- R Charles Scoggins, I Merrik Ross, S Douglas Reintgen et al.**

Gender Related differences in outcome for melanoma patient.

*Annals of surgery 2006; 243 (5): 693-700.*

**49- Suasan M. swetter, Jennifer C. boldrick, Sandy Y. juny et al.**

Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northen California and national trends 1990-2000.

*The journal of investigative dermatology 2005; 125: 685-691.*

**50- J. F. Peko, M. honde, G. Moyen, C. Gombc-Mbalama.**

Mélanome cutané ; étude rétrospective de 270 observations à Brazzaville.  
*Médecine tropicale* 2003; 63: 6.

**51– A. Disky K. Zouhair, S. Azouzi. et al.**

Le mélanome acrolentigineux du pouce.

*Congrès Maghrébin de dermatologie 2006.*

**52– Ingrid Tyler, Jason K. Rivers, Jean A. Shoveller et al.**

Melanoma detection in british columbia, Canada .

*J Am Acad Dermatol 2005; 52: 48–54.*

**53– L. Ollivaud, N. Basset-Seguin, A. Archimbaud.**

Mélanome de Dubrueilh.

*Anna Dermatol Venereol 2001; 128: 172–176.*

**54– M. I. Diomande, A. B. Effi, M. honde et al.**

Mélanome malin en côte-d'Ivoire. Aspects épidémiologiques et histopronostiques : A propos de 195 cas.

*Archive d'anatomie et de cytologie pathologique 1999 ; 147 (2): 92–95.*

**55– F. Laveau, M. C. Picott, O. Dereure et al.**

Mélanome métastatique de primitif inconnu.

*Ann Dermatol Venereol 2001, 128 :893–8.*

**56– PI. Ceballos, R. Maldonado Ruiz, ML Jr Mihm.**

Melanoma in children.

*N England J Med 1995; 332: 656 –662.*

**57– P. Redondo, T. Solano, A. Bauza et al.**

Amelanotic melanoma presenting as a scar.

*Arch intern Med 2001; 161(15): 1912–3.*

**58– B. Mercadier ; W. Hu, S. valentin, B. Sassolas.**

Mélanome malin achromique : à propos de trois cas.

*Annales de Chirurgie plastique 2007 ; 52: 68–70.*

**59– SL. Sonn, Jr. AR. Solomon, D. Papadopoulos et al.**

Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the emory experience.

*J Am Acad Dermatol; 2003; 48(2): 183–8.*

**60– Paul Duriez, Morsang-sur-orge.**

Classification histologique des mélanomes et variétés particulières.

*Collège français de chirurgie dermatologique, 21ème séminaire 1998:1–8.*

**61– B. Cribier.**

Mélanome confrontation anatomoclinique pratique.  
*Réalités thérapeutiques en dermatovénérologie* 1999 ; 89: 36-37.

**62- A. lavie et al.**

Mise au point sur la prise en charge du mélanome malin cutané : Revue de la littérature.  
*Annales de Chirurgie Plastique esthétique* 2007; 52: 1-13.

**63- ANDEM.**

Conférence de Consensus : suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Paris.  
*Ann Dermatol Venereol* 1995; 122 (5): 250-58.

**64- S. Negrier, P. Saiag et al.**

Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané.  
*Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 :10S79-85.

**65- J. P. Cerottini, D. Guggisberg, P. Y. Dietrich, J. Krischer, D. liénard.**

Recommandations pour la prise en charge du Melanome.  
*Groupe mélanome lemanique* 2000: 1-26.

**66- G. W. Goerres, H. C. Steinert.**

Tomographie à émission de positons et mélanome malin.  
*Médecine Nucléaire-imagerie fonctionnelle et metabolique* 2001 ; 25 (6): 335-360.

**67- Marie- Thérèse Leccia.**

Le mélanome à risque de récidive et l'interféron.  
*Abstract dermatologie* 2004 ; Numéro spécial: 10.

**68- H. C. Steinert, R. A. huch-Böni, A. Buck et al.**

Malignant melanoma: Staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
*Radiology* 1995 ; 195 :705709.

**69- J. D. Wagner, D. Schauwecker, G. Hutchins et al.**

Initial assessemment of position emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma.  
*J surg Oncol* 1997; 64: 181-187.

**70- B. Bourguet et al.**

Les résultats dans les mélanomes cutanés et oculaires.

**71– Frédéric Marchal, Philippe Rauch, Pièrre Olivier et al.**

Utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome malin cutané : expérience préliminaire.

*Bull cancer 2004; 91(7-8): 621-8.*

**72– DL Morton, DR Wen, JH Wong et al.**

Technical details of interoperative lymphatic mapings for early stage melanoma.

*Arch Surg 1992; 127(4): 392-399.*

**73– RA Scolyer, JF thompson, JR Stretch et al.**

Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues.

*J Surg Oncol 2004; 86(4): 200-211.*

**74– Buzaid AC, Ross MI, Balch LM, Soong SJ, Mc Carthy WH, Tinocol et al.**

Critical analysis of the current American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging syst.

*J Clin Oncol 1997; 15: 1039-1051.*

**75– J. J. Bonerandi.**

A quoi servent les modifications de la classification du mélanome ?.

*Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132: 205-207.*

**76–A Petro, J Schwartz, T Johnson.**

Current melanoma staging.

*Clinics in Dermatology 2004; 22: 223-227.*

**77– A. Masbach, Olsson et al.**

A pronostic in invasive cutaneous malignant melanoma: a population based study and review.

*Melan Res 2001; 11: 435-45.*

**78– E. Zettersten, L. Shaikh, R. Ramirez et al.**

Pronostic factors in primary cutaneaous melanoma.

*Surg Clin N Ann 2003; 83: 61-75.*

**79–CM Balch, AC Buzaid,S. Soong et al.**

Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma.

*J Clin Oncol 2001; 19: 3635–3648.*

- 80– **M. Marshall.**  
Urist Surgical management of primary cutaneous melanoma.  
*CA Cancer J Clin* 1996; 46 (4): 217–224.
- 81– **E. Zetterston.**  
Facteurs pronostiques des mélanomes épais.  
*Cancer* 2002 ; 94 : 1049–56.
- 82– **M. C. gelineau, N. Badel, I. Denis, L. Thomas, B. Poggi.**  
Suivi biologique du mélanome humain par deux marqueurs sériques: MIA et PS100B.  
*Immuno-Analyse et Biologie spécialisée* 2002; 17: 153–59.
- 83– **A. Benhammouda.**  
Traitement adjuvant du mélanome malin.  
*Cancerologie aujourd'hui* 1998; 17 (supplément): 1–8.
- 84– **Brigitte Dreno.**  
Traitement du mélanome primitif et régional.  
*La revue du praticien* 2004 ; 54 : 1203–1209.
- 85– **S. Negrier, B.Fervers, C. Bailly, V. Beckendorf, D. Cupissol, JF. Dore.**  
Standards, options and recommendations; clinical practice guidelines melanoma.  
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.  
*Bull cancer* 2000; 87 (2): 173–82.
- 86– **M. Moehrle, S. metzger, W. Schippert, C. Garbe, G. Rassner, H. Breuninger.**  
Functional surgery in subungual melanoma.  
*Dermatol Surg* 2003; 29 (4):336–74.
- 87– **A. Lazar, P. Abimelec, C. Dumontrier.**  
Full thickness skin graft for nail unit reconstruction.  
*J Hand Surg* 2005; 30 (2): 194–8.
- 88– **R L Shapiro.**  
Surgical approaches to malignant melanoma. Pratical guidelines.  
*Dermatol Clin* 2002; 20 (4): 681–99.
- 89– **JA. Van Aalst, T. McCurry, J Wagner.**  
Reconstructive considerations in the surgical management of melanoma.  
*Surg Clin North Am* 2003; 83 (1): 187–230.
- 90– **Joel Cook.**  
Surgical Margins for resection of primary Cutaneous melanoma.  
*Clinics in Dermatology* 2004; 22: 228 –233.

- 91– MB. Lens, M. Dawes, T. Goodacre, JA. Newton– bishop.**  
Elective lymph node dissection in patients with melanoma. Systematic review and meta analysis of randomized controlled trials.  
*Arch Surg 2002; 137 (4): 458–61.*
- 92– Eve– Marie Neid– Bernard, sylvie Negrier.**  
Traitement du mélanome disséminé.  
*La revue du praticien 2004 ; 54: 1210–1215.*
- 93– A. Hakansson, B. Gustafsson et al.**  
Effect of IFN– alpha on tumor infiltrationg mononuclear cells and regressive changes in metastatic malignant melanoma.  
*J Interferon Cytokine Res 1998; 18 (1): 33–39.*
- 94– DM. Gale, KE. Kiley.**  
Malignant melanoma and adjuvant alpha interferon 2b for patients at high risk of relapse.  
*Clin J Oncol Nurs 1998; 2:5–10.*
- 95– B. Dreno.**  
Interferon et mélanome malin.  
*Revue de médecine interne 2002; 23 (suppl 4): 489s– 393s.*
- 96– BF. Cole, RD. Gelber, TM. Kirkwood et al.**  
Quality of life adjusted survival analysis of interferon alpha 2b adjuvant treatment of high risk resected cutaneous melanoma: an eastern Cooperative oncology group Study.  
*J Clin Oncol 1996; 14: 2666–2673.*
- 97– H. T. Sao, MB. Atkins, AJ. Sober.**  
The management treatment of melanoma.  
*N Eng J Med 2004; 351: 998–1009.*
- 98– H. David, Md. Lawson.**  
Choices in adjuvant therapy of melanoma.  
*Cancer Control; October 2005; 12 (4): 236–241.*
- 99– F. Jotereau, N. Labarrière, N. Gervois, MC. Pandolfino, B. Dreno.**  
L'immunothérapie passive du mélanome.  
*Bull cancer 2003; 90(7): 583–586.*
- 100– V. Quillien, T. Lesimple, L. Toujas.**  
Thérapies cellulaires vaccinales dans le mélanome.  
*Bull cancer 2003 ; 90 (8–9) : 722–33.*
- 101– N. Penel, G. Bonne Terre. Thérapie génique du mélanome.**

Synthèse des études cliniques publiées.

*Rev Med Int* 2003 ; 24: 443-51.

**102– S Paul, R Etienne.**

Immunothérapie génique du cancer.

*Transfusion clinique et biologique* 9 (2002) : 301-321.

**103– J. M. Bonnet blanc.**

Quel traitement pour le mélanome de Dubreuilh ?.

*Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 586-589.

**104– S. Markovic, VJ. Suman, RJ. Dalton, JE. Woords et al.**

Randomized placebo-controlled, phase III Surgical adjuvant clinical trial of megestrol acetate in selected patients with malignant melanoma.

*J Clin Oncol* 2002; 25: 552-6.

**105– ET. Creagan, JN. Ingle, AJ. Shutt; DJ. Schaid.**

A prospective randomized controllet trial of megestrol acetate among high risk patients with resected malignant melanoma.

*J Clin Oncol* 1989; 12(2):152-5.

**106– R. Essner, JH. Lee, LA. wanek, H. Itakura, DL. Morton.**

Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma.

*Arch Surg* 2004; 139 (9): 961-6.

**107– O. Merimsky, Y. Kollender, M. Lubas et al.**

Is forequarter amputation justified for palliation of intractable cancer symptoms?.

*Oncology* 2001: 60 (1): 55- 9.

**108– M. Heenen, M. Laporte.**

Marqueurs moléculaires associés au pronostic du mélanome.

*Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 1025-31.

**109– J.-J. Grob et M.-A. Richard. Mélanome cutané.**

Thérapeutique dermatologique.

*Médecine-Sciences Flammarion* 2001 : 1074-1079.

