



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 065/20

**MÉLANOME ACRAL :**  
**EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL MILITAIRE**  
**MOULAY ISMAIL-MEKNÈS**  
**(À propos de 11 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/07/2020

PAR

Mlle. DOUIDA Bouchra

Née le 22 septembre 1993 à RIBAT LE KHEIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Mélanome acral - Anatomie pathologique - Localisation palmo-plantaire**

JURY

M. HASBI SAMIR..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M. SINAA MOHAMED..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	RAPPORTEUR
M. BAZINE AZIZ..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	} JUGES
M. LE BENAYE JALAL..... Professeur agrégé de Dermatologie	
M. ENNOUHI MOHAMED AMINE..... Professeur agrégé de Chirurgie réparatrice et plastique	

# PLAN

---

<b>INTRRODUCTION</b> .....	12
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	14
A- Matériels .....	15
1- Patients.....	15
2- Données individuelles des patients .....	15
B- Méthodes .....	18
1- Prise en charge macroscopique .....	18
2- Hématoxyline Eosine Safran .....	18
3- Immunohistochimie.....	19
<b>RESULTATS</b> .....	21
I-Analyse des résultats .....	22
A- Paramètres épidémiologiques .....	22
B- Paramètres cliniques .....	24
C- Paramètres paracliniques .....	26
D- Classification .....	32
E- Traitement .....	33
F- Evolution .....	33
<b>DISCUSSION</b> .....	35
<b>CHAPITRE I : DEFINITIONS – NOSOLOGIE</b> .....	36
<b>CHAPITRE II : RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE</b> .....	39
A-Rappel histologique .....	40
B-Rappel Embryologique .....	40
<b>CHAPITRE III : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : MELANOGENESE</b> .....	47
<b>CHAPITRE IV : MELANO-ONCOGENESE</b> .....	52
I-Cancérogénèse cutanée .....	53
II-Anomalies génétiques du mélanome .....	55

---

<b>CHAPITRE V : EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>59</b>
A- Données statistiques .....	60
1- Fréquence .....	60
2- Sex-ratio .....	62
3- Répartition selon l'âge .....	63
4- Topographie .....	63
B- Facteurs de risque .....	65
1- Mélanome non acral .....	65
2- Mélanome acral .....	66
<b>CHAPITRE VI : ASPECTS CLINIQUES ET DERMATOSCOPIQUES</b> .....	<b>69</b>
A- Aspects cliniques du mélanome acral .....	70
B- La dermatoscopie Particularité du mélanome acral .....	77
<b>CHAPITRE VII : HISTOPATHOLOGIE DU MELANOME</b> .....	<b>85</b>
I- Histogénèse du mélanome .....	86
II- Le diagnostic anatomopathologique .....	87
1- Principe et intérêt de la biopsie-exérèse .....	87
2- Technique de la biopsie-exérèse .....	88
3- Fixation de la pièce d'exérèse .....	89
4- Fiche de renseignements cliniques .....	89
5- examen anatomopathologique .....	90
III- Diagnostic histologique selon le type histogénétique .....	99
1- Le mélanome acro-lentigineux .....	99
2- Le mélanome nodulaire .....	100
3- Le mélanome de Dubreuilh .....	100
4- Mélanome superficiel extensif (SSM) .....	101

<b>CHAPITRE VIII : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : Diagnostic différentiel du mélanome acral</b> .....	103
<b>CHAPITRE IX : BILAN DU MELANOME ET CLASSIFICATION</b> .....	108
A–Bilan du mélanome .....	109
B–Classifications .....	113
<b>CHAPITRE X : EVOLUTION ET PRONOSTIC</b> .....	119
I– Evolution .....	120
II– Pronostic .....	121
A– Critères histologiques .....	123
B – Critères cliniques .....	127
C – Facteurs biologiques .....	129
Pronostic du mélanome acral .....	130
<b>CHAPITRE XI : TRAITEMENT – SURVEILLANCE</b> .....	132
A–TRAITEMENT DU MELANOME .....	133
I– Moyens thérapeutiques .....	133
1–Traitement chirurgical .....	133
1–1.Exérèse chirurgicale .....	133
1–2. le curage ganglionnaire .....	134
1–3. le mode de réparation de la perte de substance .....	135
1–4. chirurgie des métastases .....	136
2– traitement adjuvant .....	136
2–1. Immunothérapie.....	136
2–2. La Thérapie ciblée : l'avenir des traitements anti-mélanome.....	137
2–3. Chimiothérapie.....	138
2–4. La radiothérapie .....	139
2–5. La vaccination .....	140

---

2-6. Les Traitements en cours d'évaluation .....	140
II- les indications thérapeutiques .....	141
1- Traitement du mélanome stade 0 (in situ) : .....	141
2- Traitement du mélanome stade I : .....	142
3- Traitement du mélanome stade II : .....	142
4- Traitement du mélanome opérable stade III .....	142
5- stade III inopérable, stade 4, mélanome récurrent .....	143
III-Complications du traitement.....	144
B- SURVEILLANCE DES PATIENTS APRES TRAITEMENT .....	144
<b>CHAPITRE XII:PREVENTION DU MELANOME .....</b>	<b>151</b>
1- La prévention primaire du mélanome. ....	152
2- La prévention secondaire du mélanome .....	153
3- Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du mélanome ...	155
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>157</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>159</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>163</b>

## ABREVIATIONS

<b>18F-FDG</b>	: 2-Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose marqué au fluor 18
<b>ADP</b>	: Adénosine Diphosphate
<b>AFA</b>	: Mélange Alcool-Formol-Acide Acétique
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ALM</b>	: Mélanome Acro-Lentigineux
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMPc</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>APAF-1</b>	: Apoptotic Protease Activating Factor 1
<b>ARNm</b>	: Acide Ribo-Nucléique Messenger
<b>BCG</b>	: Bacilli Camette Guerin
<b>Bcl-2</b>	: Lymphome 2 à Cellule B
<b>BiCNU</b>	: Carmustine
<b>CCNU</b>	: Lomustine
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CDDP</b>	: Cisplatine
<b>CGH</b>	: Hybridation Génomique Comparative
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CRP</b>	: Protéine C Réactive
<b>CT</b>	: Computerized Tomography
<b>CTLA-4</b>	: Cytotoxic T Lymphocyte T Associated molecule-4
<b>DTIC</b>	: Dacarbazine
<b>EGF</b>	: Endothelial Growth Factor
<b>EMA</b>	: Antigène épithélial membranaire
<b>ESMO</b>	: la Société Médicale Européenne d'Oncologie
<b>FNCLCC</b>	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
<b>FPS</b>	: Facteur de Protection Solaire
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>Gp 75</b>	: Glycoprotéine 75
<b>GS</b>	: Ganglion Sentinelle

---

<b>H/F</b>	: Homme/Femme
<b>HES</b>	: Hématoxyline Eosine Safran
<b>HLA</b>	: Human leucocyte antigen
<b>HMB45</b>	: Marqueur Mélanique
<b>HPF</b>	: Champs de Microscope à Fort grossissement
<b>IB</b>	: Indice de Breslow
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>IL-2</b>	: Interleukine 2
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>Kit</b>	: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
<b>LAKs</b>	: Lymphocytes Activés Circulants
<b>LDH</b>	: Lactate Déshydrogénase
<b>MART-1</b>	: Melanoma-Associated Antigen Recognized by T cells
<b>MC1R</b>	: Melanocortin 1 Receptor
<b>MIA</b>	: Melanoma Inhibiting Activity
<b>MiTF</b>	: Facteur de Transcription de la Microphthalmie
<b>MSH</b>	: Mélanocyte Stimulating Hormone
<b>MU</b>	: Million Unités
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NF1</b>	: Neurofibromin 1
<b>NHMRC</b>	: National Health and Medical Research Council
<b>NSE</b>	: Neuron Specific Enolase
<b>ORL</b>	: Oto Rhino Laryngologie
<b>PBS</b>	: Phosphate Buffer Solution
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor
<b>PKA</b>	: Protéine kinase A
<b>PS 100</b>	: Protéine S100
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and Tensin Homologue
<b>RR</b>	: Risque Relatif
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
<b>SFD</b>	: Société Française de Dermatologie
<b>SIGN</b>	: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SOR</b>	: Standards Options Recommendations
<b>TDM</b>	: Tomodensitometrie

<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>TILs</b>	: Lymphocytes Infiltrant la Tumeur
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>TP53</b>	: Tumor Protein 53
<b>UICC</b>	: Union Internationale Contre le Cancer
<b>XIAP</b>	: Protéine Inhibitrice de l'Apoptose liée au chromosome X
<b><math>\mu</math> Ci</b>	: Micro-Curie

FIGURES

Figure 1 : Répartition du mélanome acral selon le sexe

Figure 2 : Répartition des patients selon le phototype

Figure 3: Fréquence des facteurs de risque de mélanome retrouvés

Figure 4 : Répartition des localisations du mélanome acral

Figure 5 : Répartition des cas selon la stadification

Figure 6 : Evolution des cas de mélanome acral

Figure 7: Schéma de l'Unité Epidermique Mélanocytaire

Figure 8: Schéma montrant de la différenciation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes

Figure 9 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence)

Figure 10 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow

Figure 11: schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de clarck et mihm

Figure 12 : niveaux de Clark

Figure 13 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow

Figure 14 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow

PHOTOS

Photo 1 : Mélanome hesx100 tissu cutané dont le derme siège d'une prolifération tumorale disposée en nappes diffuses parsemée de pigments mélaniques

Photo 2 : Mélanome hesx400 ascension des cellules tumorales au niveau de l'épiderme

Photo 3 : Les cellules tumorales sont ovoïdes, augmentées de taille en anisocytose, les noyaux sont en anisocaryose à chromatine mottée avec un nucléole proéminent (HES x 20)

Photo 4 : Expression diffuse de MELAN A+ par les cellules tumorales

Photo 5 : Expression diffuse de l'HMB45 par les cellules tumorales

Photo 6 : Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu)

Photo 7 : Coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme

Photo 8: Mélanome de type SSM

Photo 9: Mélanome de type nodulaire

Photo 10 : Mélanome de Dubreuilh

Photo 11: Mélanome acro-lentigineux non unguéal

Photo 12: mélanome acral de type unguéal

Photo 13: patrons dermoscopiques caractéristiques du mélanome acral

Photo 14 : coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome

Photo 15: Coupe histologique d'un mélanome acro-lentigineux

Photo 16 : Coupe histologique d'un mélanome de type nodulaire

Photo 17 : Image montrant l'extension superficielle d'un mélanome de type SSM.

Photo 18 : Coupe histologique d'un mélanome de Dubreuilh

Tableaux

Tableau1 : classification des phototypes chez l'homme

Tableau 2 : Algorithme diagnostique pour distinguer une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire adapté de Stolz et al., 2003 et Marghoob et al., 2004

Tableau 3: comparaison des taux de diffusion métastatique et des taux de mortalité en fonction du type de biopsie effectuée

Tableau 4 : Fréquence des différents types histologiques du mélanome acral

Tableau 5 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre T

Tableau 6 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre N

Tableau 7 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre M

Tableau 8 : les stades évolutifs du mélanome selon l'AJCC 7ème édition

Tableau 9 : les modifications apportées lors de la 7ème version de la classification de l'AJCC du mélanome

Tableau 10: Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local

Tableau 11: taux de survie des stades régionaux du mélanome

Tableau 12 : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome

Tableau 13 : traitement standard du mélanome en fonction du stade

Tableau 14 : les principaux effets indésirables de l'immuno et chimiothérapie et la conduite à tenir

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules mélanocytaires de la peau et plus rarement des muqueuses. Sa localisation acrale, au niveau palmoplantaire et péri-unguéale représente, 3 à 15 % de toutes les localisations cutanées de cette tumeur. Au Maroc, cette localisation constitue la forme prédominante avec une atteinte élective plantaire : 56,8 % de tous les mélanomes cutanés [14].

Le mélanome acral a bénéficié d'un nombre élevé d'études qui ont permis de réaliser des avancées considérables en expliquant, d'un côté, certains déterminants oncogénétiques qui gèrent le développement de la maladie et en élaborant de l'autre, de nouveaux procédés de diagnostic notamment dermoscopiques et immunohistochimiques. Ces études se sont multipliées afin de synthétiser les facteurs permettant de prédire le pronostic et proposer la thérapie adéquate.

L'objectif fixé pour notre travail est de faire une synthèse des connaissances en matière de mélanome, tout en mettant le point sur les particularités de la localisation acrale. Parallèlement à cette étude bibliographique, nous essaierons de mettre en évidence le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et pronostique des cas de mélanome acral répertoriés au service d'anatomie et de cytologie pathologiques à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

# PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 6ans (Janvier 2014 – Décembre 2019).

## **A – Matériels :**

### **1) Patients**

Etaient inclus dans l'étude 11 patients atteints d'un mélanome acral diagnostiqué par étude anatomopathologique au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

### **2) Données individuelles des patients.**

Nous avons recueilli les données à partir des dossiers médicaux du service de dermatologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Pour chaque patient ont été relevés des renseignements :

1. Epidémiologiques : âge, sexe, l'origine, le niveau socio-économique, lieu d'habitat, profession.
2. Cliniques: antécédents personnels et familiaux, délai entre la date d'apparition de la lésion et la consultation, topographie, nombre, taille et type anatomo-clinique de la tumeur.
3. Histologiques : aspect de la couche cornée, structure de l'épiderme,

Intensité de la prolifération lentigineuse, nombre de mitoses, présence d'une composante nodulaire, phase d'extension, présence de nécrose, d'ulcération, de pigmentation, de régression, d'engainement périnerveux, et d'extension vasculaire.

Par ailleurs, on a précisé le type histologique de la tumeur, l'Indice de Breslow, le niveau de Clark, l'état des limites d'exérèse, et les résultats de l'immuno-marquage à la PS100, à l'HMB 45, et au Ki 67.

### **4. Thérapeutiques et évolutifs.**

## FICHE D'EXPLOITATION :

### Identité :

Nom : .....

Age : ..... Sexe : ..... Origine : .....

Profession : ..... Phototype : ..... N.S.E : .....

F.D.R : .....

Autres ATCD : .....

### Clinique :

Nombre : ..... Siège : ..... Taille : .....

De novo :  Sur naevus :

Durée d'évolution :

Caractéristique :

Bordure : ..... Couleur : .....

Ulcération :  Saignement :

### Histologie :

Couche cornée : Epaissie :  Normale :

Structure de l'épiderme :

Acanthose  Ascension  Normal :

Prolifération lentigineuse: Intense  Modérée

Nombre de mitoses : .....

Composante nodulaire :

Phase d'extension : Horizontale  Verticale

Nécrose :

Ulcération :

Pigmentation :

Regression :

Engainement périnerveux :

Extension vers les vaisseaux :

Bords de la tumeur :

Nids cellulaires :

Hyperplasie lentigineuse :

Nodulaire :

Type histologique : .....

Indice de breslow : .....

Niveau de clark : .....

Limites d'exerese :

Latérales : tumorales  saines

Profondes tumorales  saines

Immunomarquage :

Ps100:  HMB45:  Ki 67:

Conclusion:

.....  
.....

BILAN D'EXTENSION

Clinique :.....

Radiographie thoracique.....

TDM abdominopelvienne  .....

TDM cérébrale  .....

Echographie abdominale .....

TDM thoracique.....

Scintigraphie osseuse.....

Stade :

TRAITEMENT

Chirurgie marge d'exérèse : .....

Curage ganglionnaire

Chimiothérapie

Radiothérapie

Immunothérapie

EVOLUTION.

3 mois 1an 3ans

6mois 2an 4ans

## **B – Méthodes.**

### **1) Prise en charge macroscopique :**

La prise en charge macroscopique des prélèvements reçus au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologique dépend du type du prélèvement.

- Les biopsies :

Le nombre est compté et leur topographie est notée.

leur diamètre est mesuré.

enfin inclus en totalité sur leur face latérale.

- Les pièces d'exérèse :

D'abord la pièce, la tumeur et les marges de sécurité sont mesurées.

- La pièce est ouverte ensuite longitudinalement.
- Pour la tumeur on précise; Le siège, la couleur, la consistance, l'aspect : bourgeonnant ou ulcéré, le remaniement hémorragique, l'extension par rapport aux limites de résection latérales et profondes.
- Par la suite :
- La limite de résection profonde est encrée.
- Les limites profondes sont encrées de la même couleur si la pièce n'est pas orientée ou de deux couleurs si la pièce est orientée.
- Finalement, tous les prélèvements sont repérés sur un schéma.

### **2)– Hématoxyline Eosine Safran :**

- Les diagnostics de nos 11 cas ont reposé sur l'étude histologique des biopsies ou des pièces opératoires.
- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).

- La fixation dépend de la taille du prélèvement 5–12 heures pour les biopsies et 24 heures pour les pièces opératoires.
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 5 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres.
- Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques tels que l'hématoxyline qui colore les noyaux en bleu ou en noir, et de colorants acides teintant le cytoplasme en rose ou en rouge tel l'éosine. Le safran colore les fibres conjonctives en jaune.
- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

### **3)– Immunohistochimie :**

Cette technique se fait sur les blocs de paraffine et passe par plusieurs étapes :

- La préparation à la technique (déparaffinage) :
- Le passage à l'étuve (37°) pendant 1 nuit.
- Toluène (2bains) ; 5–10 min chacun.
- Alcool absolu (3bains) ; 5–10 min chacun.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Technique :
- Egoutter les lames.
- Passage dans H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 0,4% ; 15 min.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Passage dans le Tampon citrate bouillant PH=6,5 ; 5 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Rinçage avec PBS (1bain) ; 5 min.

- Egoutter les lames et entourer les fragments par le PAMettre le bloquant sur le fragment ; 15 min.
- Disposer les lames dans une chambre stérile.
- Enlever le surplus du bloquant en secouant.
- Application de l'anticorps I et le graver sur la lame ; 1h20min.
- Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
- Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Application de l'anticorps II ; 30 min.
- Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Application de la peroxydase.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Egoutter les lames.
- Application sur chaque lame de 2 gouttes de substrat chromogène ; 10–  
15 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Egoutter les lames.
- Application de l'hématoxyline ; 2 min.

# RESULTATS

## I- Analyse des résultats :

### A- Paramètres épidémiologiques.

#### 1- Fréquence.

Selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomo-pathologie, le mélanome acral constitue 3 à 15 % de tous les mélanomes cutanés.

#### 2- Sexe

Parmi les 11 cas enregistrés, il y avait 6 hommes et 5 femmes, le sexe ratio H/F était donc 1,2 (Figure 1).

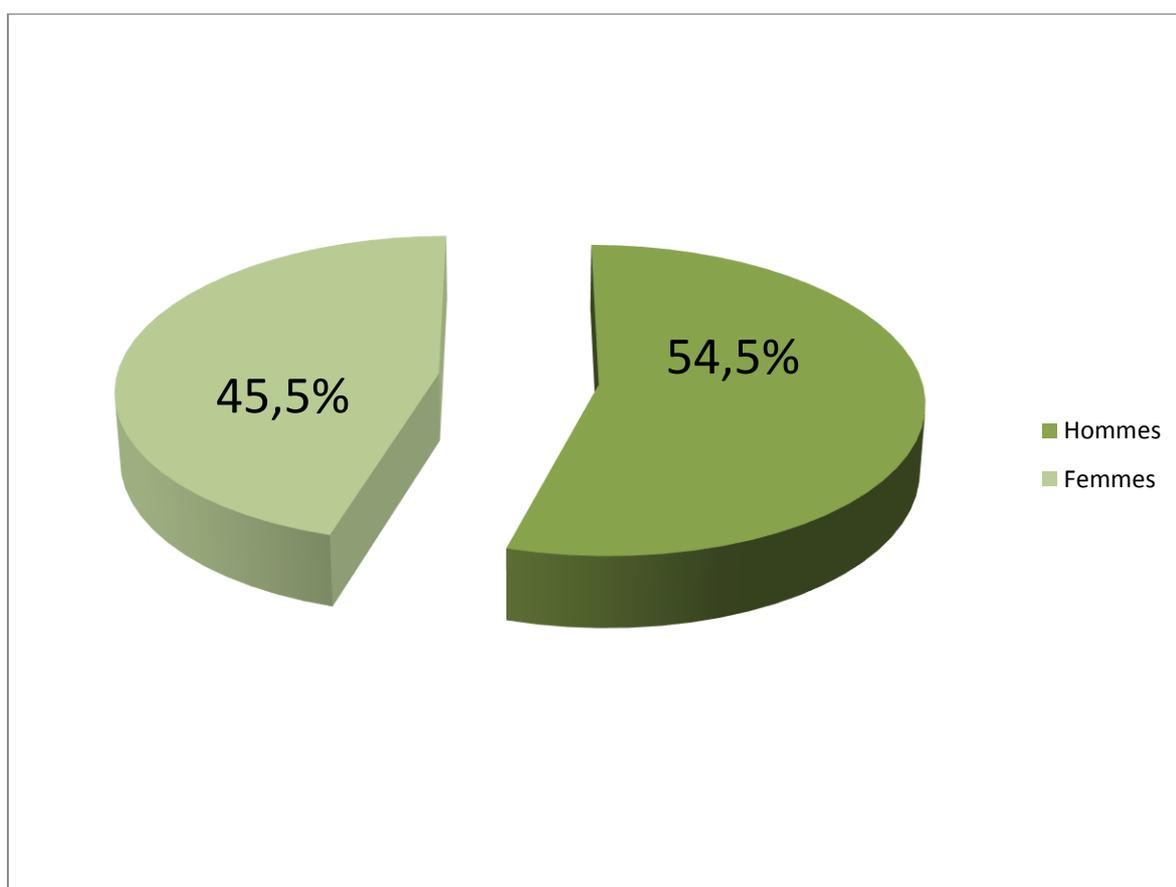


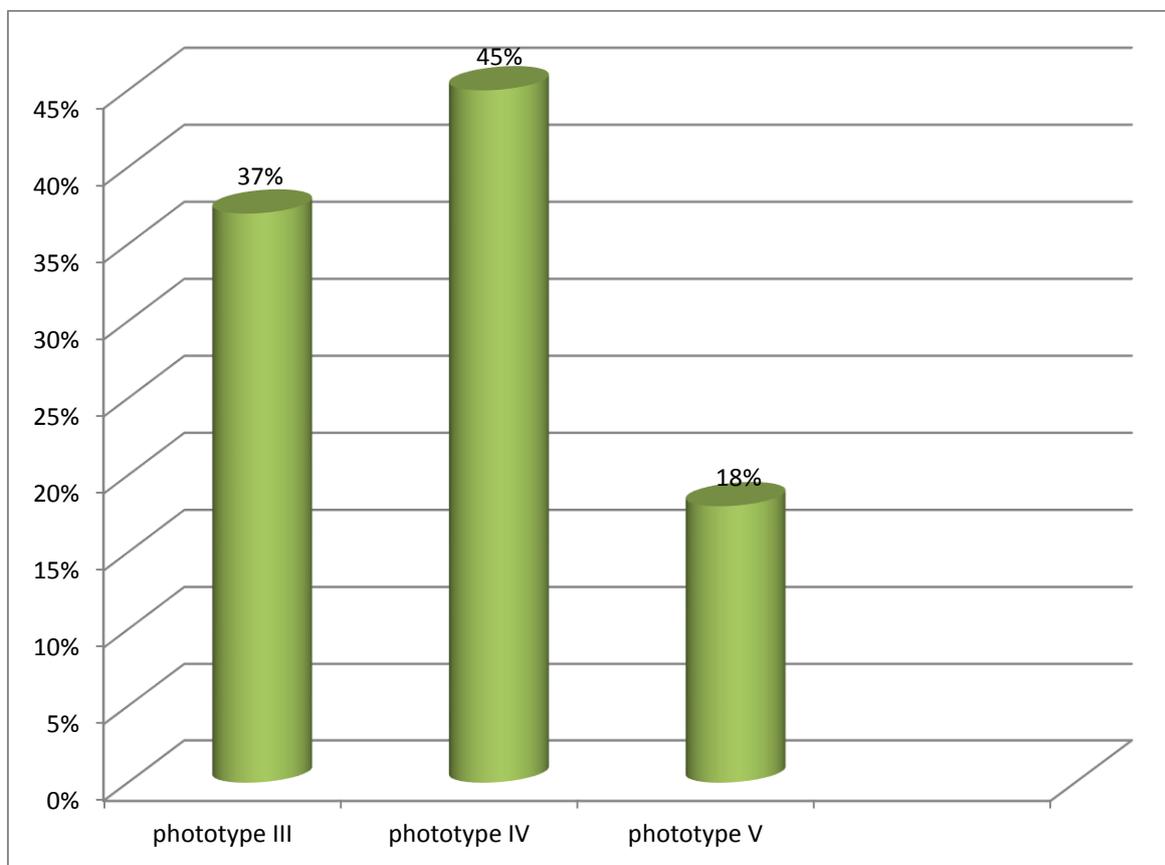
Figure 1 : Répartition du mélanome acral selon le sexe.

### 3- Age :

L'âge des patients de notre série variait entre 81 et 43 ans, avec un âge moyen de 65 ans. L'âge moyen des hommes atteints était de 65 ans contre 54,5 ans chez les femmes.

### 4- Phototype :

Presque la moitié de nos patients avait un phototype du groupe IV (n=5), 37% (n=4) avaient un phototype groupe III, et 18 % (n=2) avaient un phototype V.



**Figure 2 : Répartition des patients selon le phototype.**

## **B- Paramètres cliniques :**

### **1- Antécédents :**

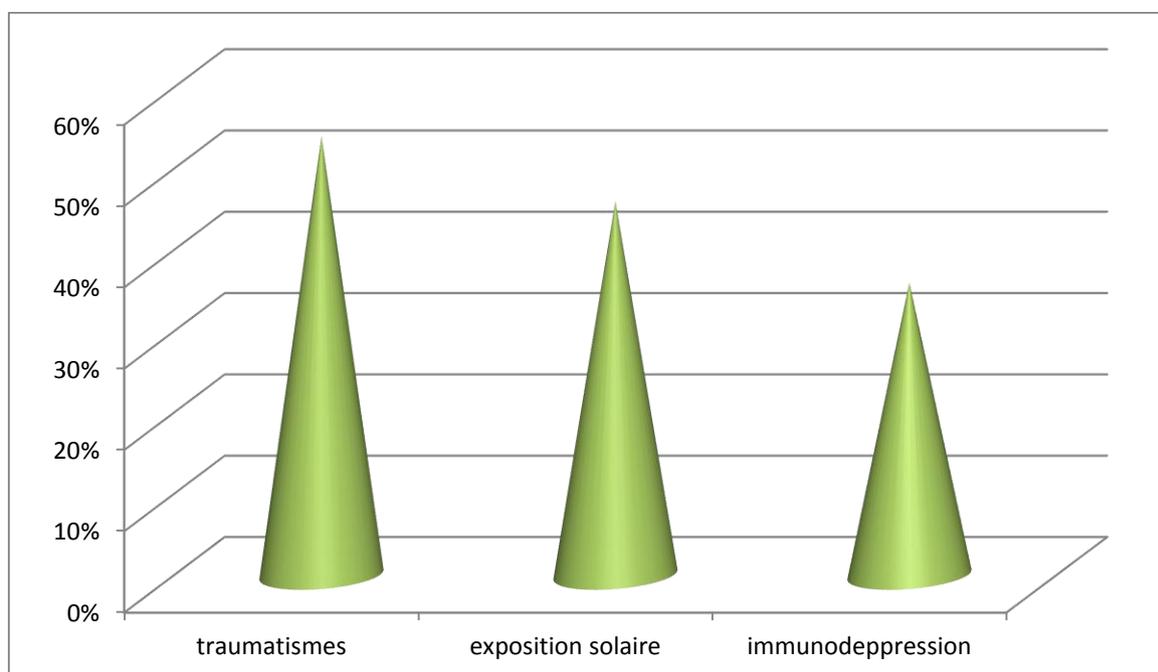
#### 1-1. Antécédents personnels :

Dans les antécédents de nos patients, on note la notion de traumatisme du pied presque chez la moitié des patients (n=6).

La notion de microtraumatismes répétés était retrouvée chez 2 patients (voir figure 3).

La notion d'exposition solaire d'intensité moyenne a été retrouvée dans 46% des cas (n=5), et l'antécédent d'une maladie immuno-dépressive (diabète) chez 4 patients (n=4) 36%.

Par ailleurs, on n'a pas noté de notion de cancers cutanés, ni de traitement immuno-suppresseur.



**Figure 3: Fréquence des facteurs de risque de mélanome retrouvés.**

### 1-2. Antécédents familiaux :

Aucun cas de mélanome familial ni de syndrome de naevi multiples n'a été noté.

### 2- Délai de consultation :

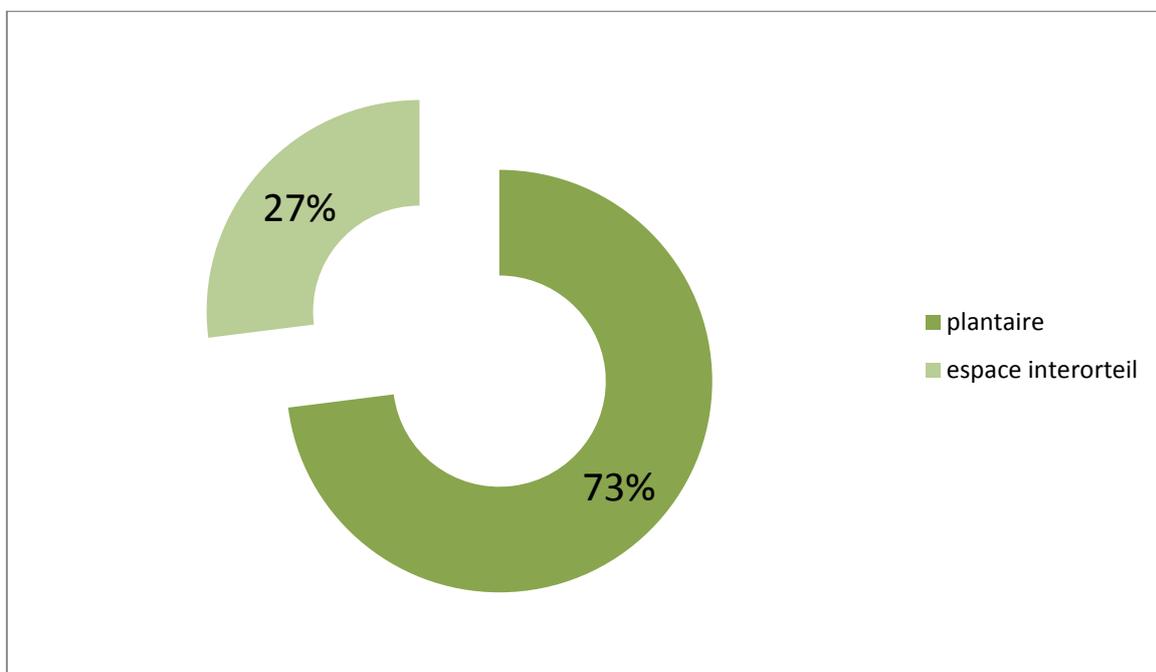
Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation était en moyenne de 19 mois avec des extrêmes de 3 et 48 mois.

### 3- Topographie :

Sur le plan topographique, les localisations du mélanome acral se répartissent comme suit (figure 4):

- huit localisations plantaires (73%)
- deux au niveau du 4<sup>ème</sup> espace inter-orteils (18%)
- une au niveau du 1<sup>er</sup> espace inter-orteils (9%)

Par ailleurs, On n'a noté aucune localisation unguéale.



**Figure 4 : Répartition des localisations du mélanome acral.**

#### **4- Taille de la tumeur :**

La taille tumorale clinique était en moyenne de 3,9 cm.

#### **5- Type anatomo-clinique :**

Dans notre série, 5 patients avaient un mélanome de type nodulaire, et 4 patients présentés un mélanome acro-lentigineux et 2 patients qui avaient un mélanome superficiel extensif.

#### **6- Adénopathie clinique :**

3 patients avaient des adénopathies cliniques inguinales homolatérales au moment du diagnostic.

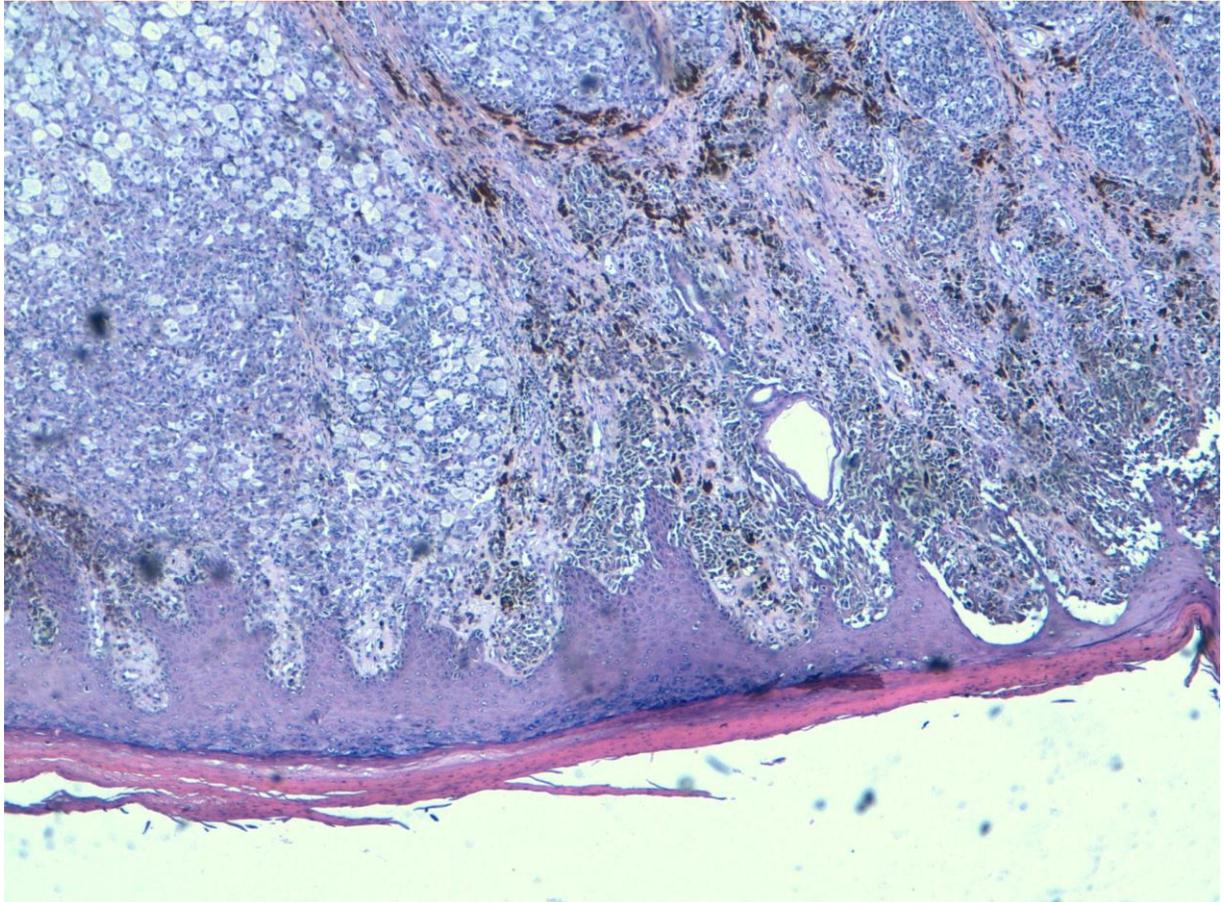
### **C- Paramètres paracliniques:**

L'examen dermatoscopique a été effectué chez 4 patients et a montré une pigmentation diffuse hétérochrome suspecte de malignité.

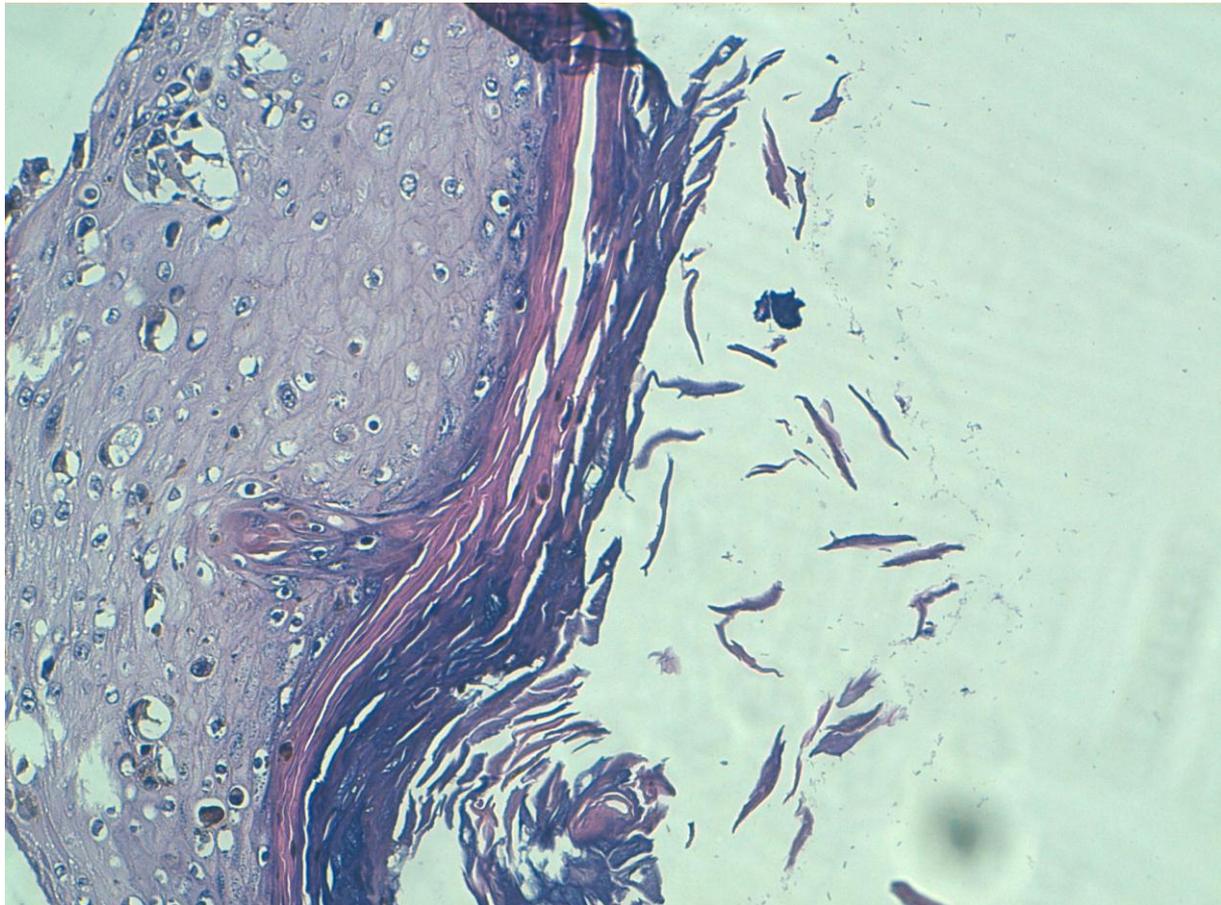
L'étude histologique des cas de mélanome acral diagnostiqués a révélé que

- La taille histologique des cas ayant bénéficié d'une exérèse était en moyenne de 3,9cm.
- La tumeur était en phase d'extension verticale dans 82 % des cas.
- La composante nodulaire était présente dans toutes les tumeurs, alors que l'hyperplasie lentigineuse n'était retrouvée que dans deux cas (18 %).
- Le nombre de mitoses était en moyenne : 7,6 mitoses / 10 champs. Il varie de 1 à 24 mitoses / 10 champs.
- L'ulcération était présente dans 82 % des cas. La nécrose était retrouvée dans deux cas (18 %). Tandis que la régression n'était notée en aucun cas.
- L'engainement périnerveux était présent dans deux cas (18%), alors que l'extension vasculaire n'était pas retrouvée.

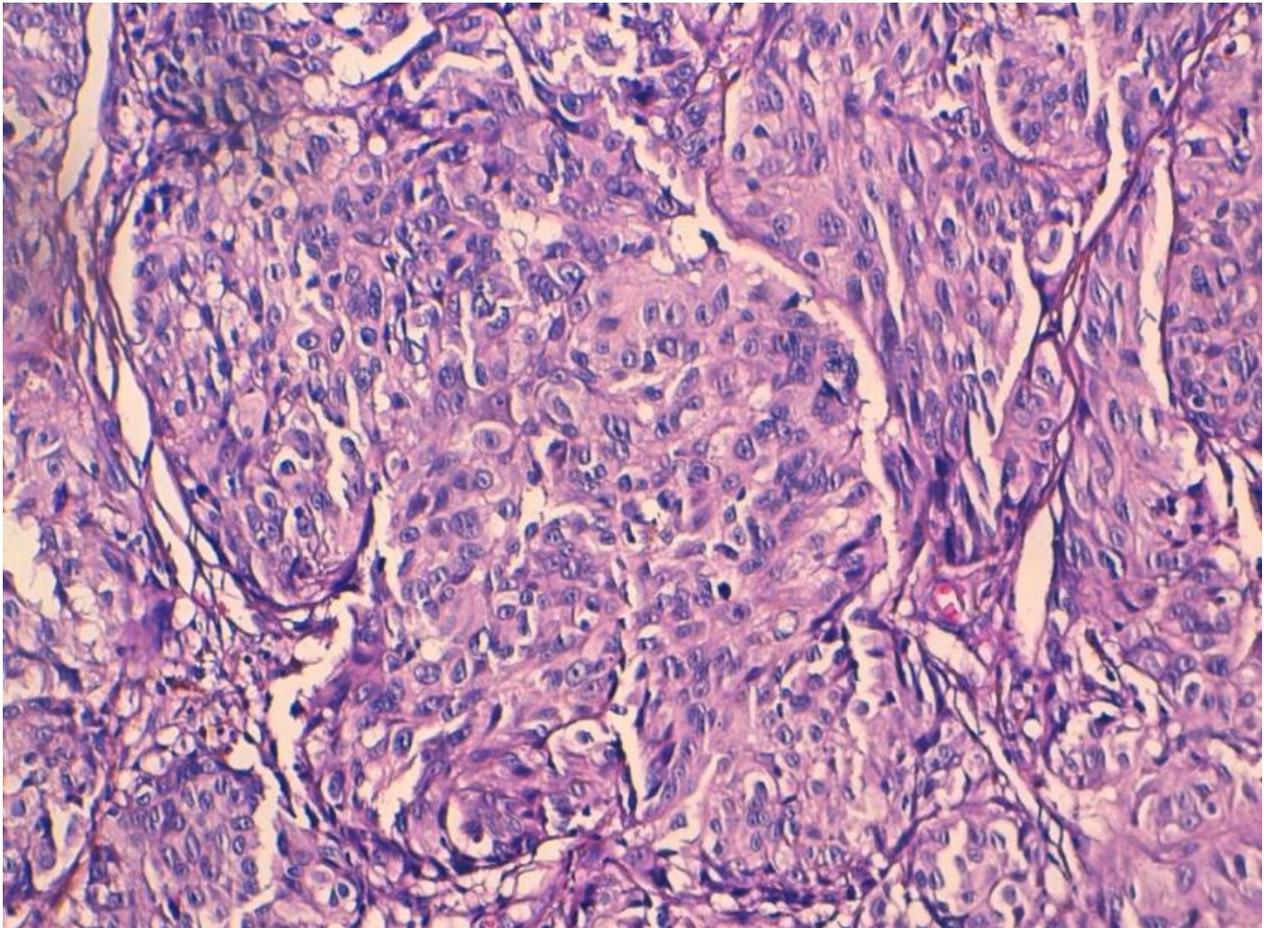
- L'indice de Breslow était supérieur à 3mm dans tous les cas. Parmi les cas où une exérèse complète a été effectuée, l'indice de Breslow était de 6,6 mm en moyenne.
- Le niveau de Clark était III dans 82 % des cas.
- L'étude immuno-histochimique était réalisée dans 8 cas :
- PS 100 réalisée dans trois cas et a été positive.
- HMB45 réalisée dans six cas, elle a été positive dans 55 % des cas.
- MelanA réalisée chez 7 patients, elle a été positive dans 67% des cas.
- Ki 67 a été réalisé une seule fois et a été négatif.



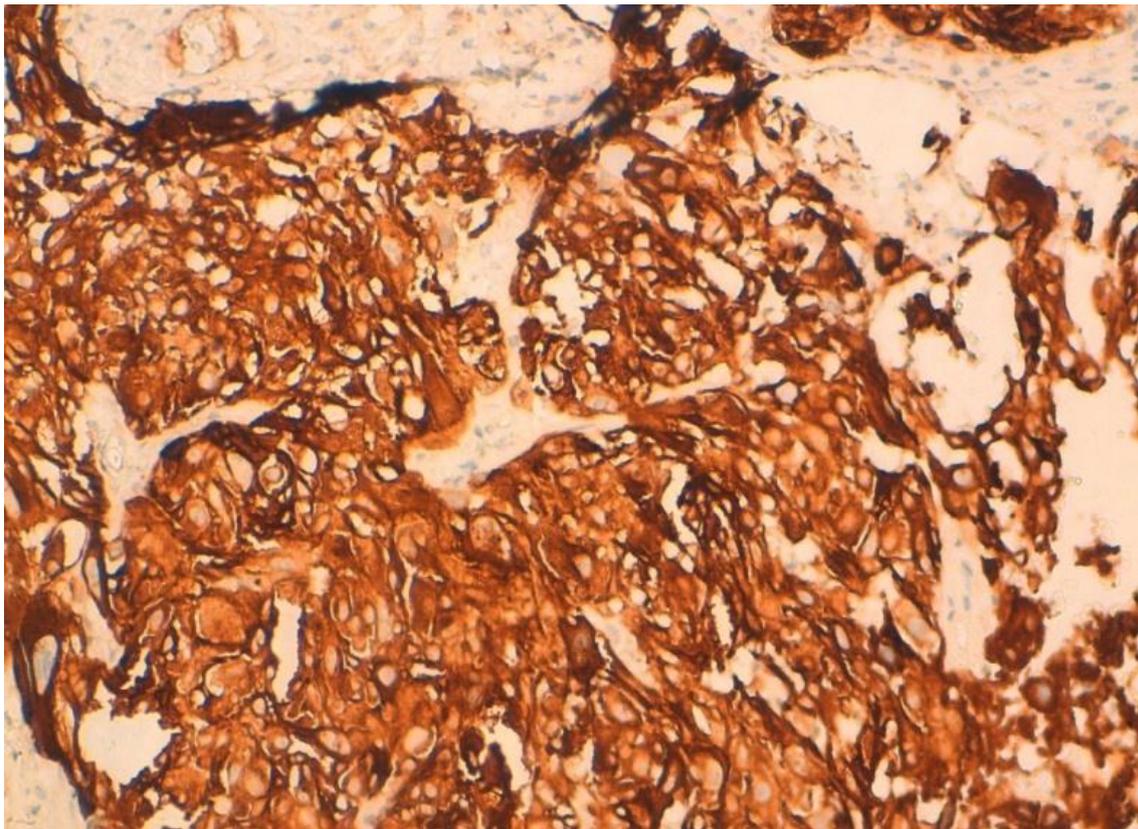
**Photo 1 : Mélanome hesx100 tissu cutané dont le derme siège d'une prolifération tumorale disposée en nappes diffuses parsemée de pigments mélaniques.**



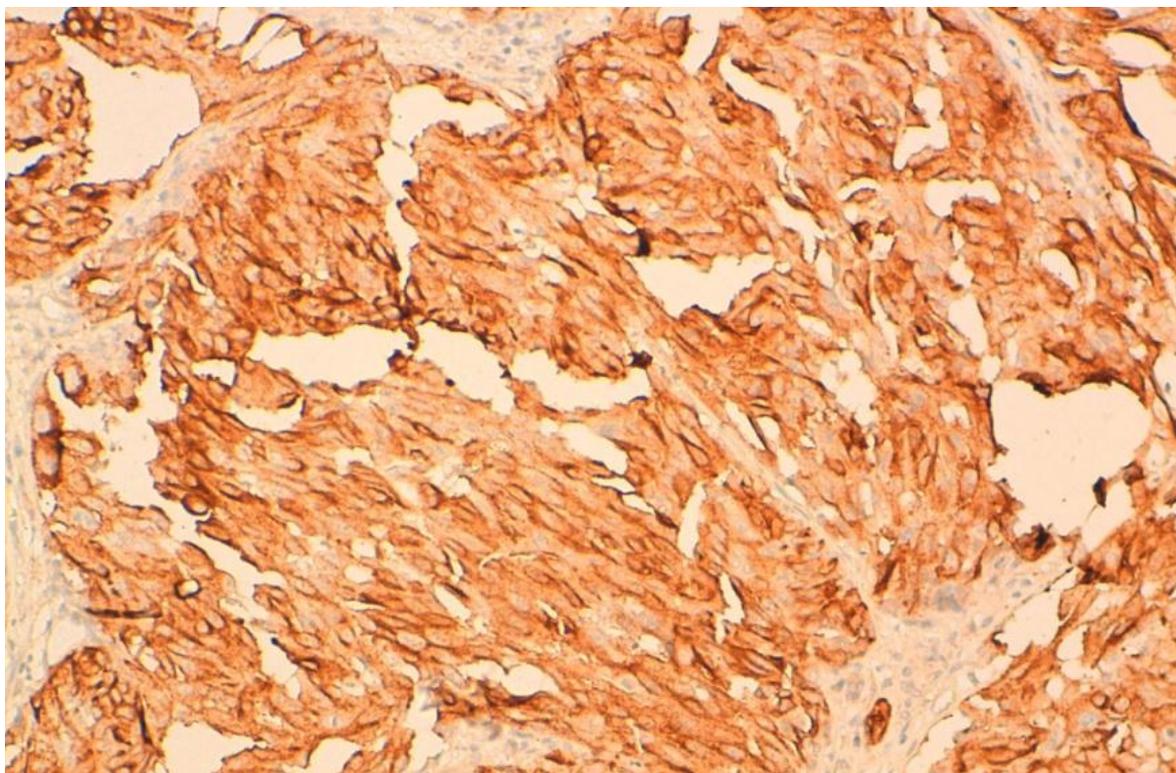
**Photo 2 : Mélanome hesx400 ascension des cellules tumorales au niveau de l'épiderme.**



**Photo 3 : Les cellules tumorales sont ovoïdes, augmentées de taille en anisocytose, les noyaux sont en anisocaryose à chromatine mottée avec un nucléole proéminent (HES x 20)**



**Photo 4 : Expression diffuse de MELAN A+ par les cellules tumorales**

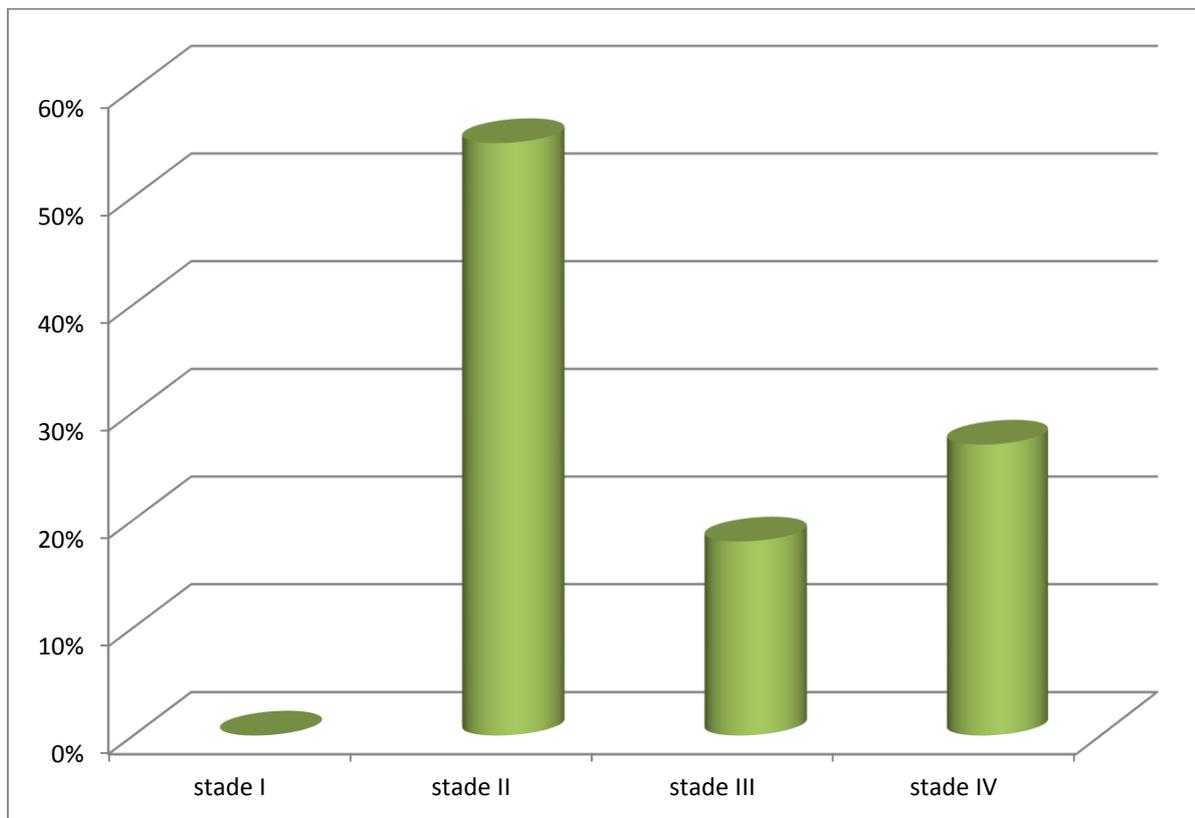


**Photo 5 : Expression diffuse de l HMB45 par les cellules tumorales**

## D- Classification.

Parmi les cas de mélanome acral recrutés, la classification (UICC) au moment du diagnostic était (voir figure 5):

- 55 % (n=6) au stade II.
- 18 % (n=2) au stade III.
- 27 % (n=3) au stade IV.



**Figure 5 : Répartition des cas selon la stadification.**

Les métastases retrouvées chez les trois patients diagnostiqués au stade IV étaient :

- Pulmonaires chez deux patients.
- Cutanée, cérébrale, pulmonaire et splénique chez l'autre.

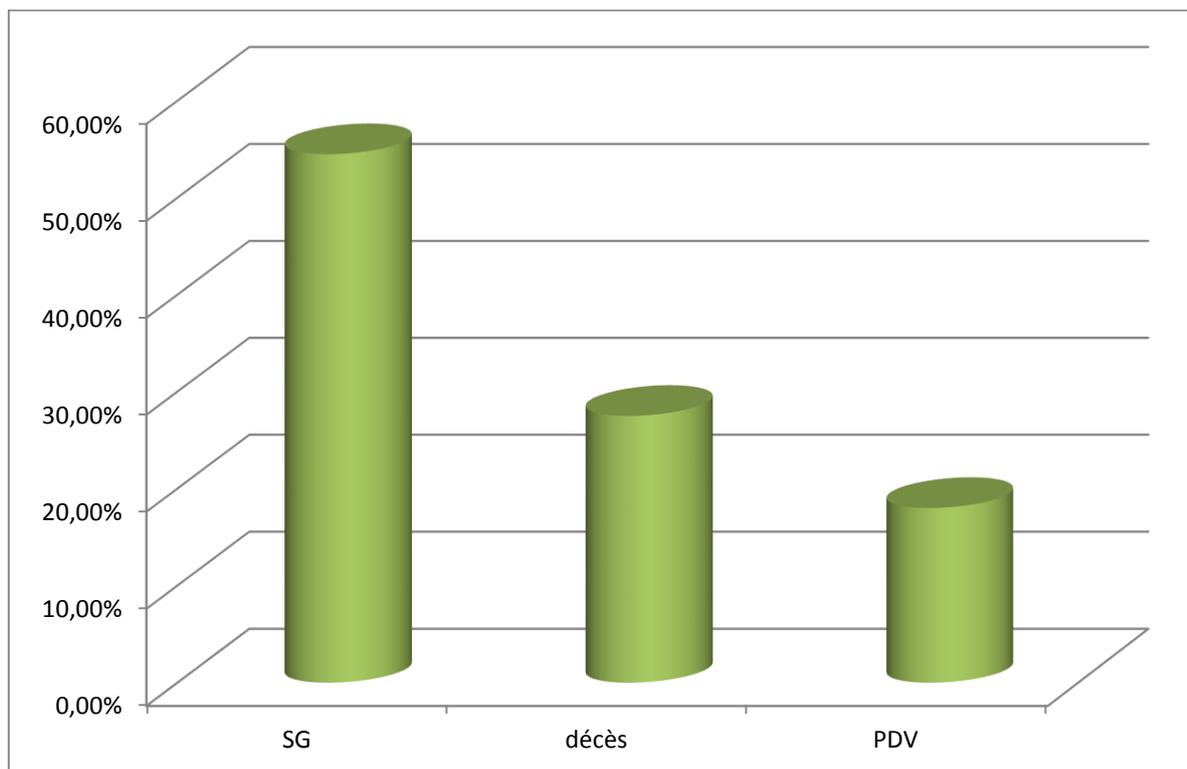
## **E- Traitement :**

- 9 patients (82%) ont reçu un traitement chirurgical à visée curative :
  - o Exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité de 3cm dans 7 cas.
  - o Amputation du gros orteil dans deux cas.
- Une chimiothérapie palliative a été indiquée dans 2 cas de mélanome acral métastatique.

## **F- Evolution :**

La durée moyenne du suivie était de 33 mois avec des extrêmes de 6 mois et 60 mois (figure 6):

- o Trois patients sont toujours en vie sans récurrence locale ou régionale
- o Trois patients ont présenté une récurrence locale pour laquelle ils ont eu une réexérèse. Actuellement ils sont en vie sans notion de récurrence.
- o Deux patients sont perdus de vue.
- o Trois patients sont décédés :
  - Deux étaient d'emblée métastatiques.
  - Le troisième, a présenté une métastase pulmonaire métachrone, suite à laquelle il est décédé.



**Figure 6 : Evolution des cas de mélanome acral.**

# DISCUSSION

# CHAPITRE I :

# DEFINITIONS – NOSOLOGIE

## **1 – Définitions : [2, 3]**

- Mélanome : terme issu du grec « mélas » : noir et « oma » : tumeur.
- C'est une tumeur maligne développée aux dépens de mélanocytes (cellules qui synthétisent la mélanine qui est à l'origine de la pigmentation de la peau), apparaissant le plus souvent sur la peau ou rarement sur les muqueuses. Le plus souvent de novo ou plus rarement sur un nævus préexistant.
- Le mélanome acral est défini par sa localisation au niveau des extrémités notamment au niveau palmo-plantaire, ainsi que péri-unguéal des doigts et des orteils.
- Le terme nævus désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau.
- Ces tumeurs mélanocytaires citées, sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes, comme les taches café au lait, et les éphélides du sujet roux. A distinguer aussi des tumeurs épithéliales non mélanocytaires pigmentées bénignes (kératoses séborrhéiques) ou malignes (carcinomes basocellulaires pigmentés).

## **2– Nosologie : [4]**

- Les mélanomes malins, souvent appelés plus simplement mélanomes par les auteurs anglo-saxons, sont encore désignés du nom de nævocarcinome dans la littérature dermatologique française ancienne (GARNIER-DEL. 1958).
- L'appellation mélanosarcome ne doit plus être utilisée puisque les cellules tumorales ne sont pas de nature conjonctive. Le terme mélanoblastome est généralement peu en usage, alors que melano-malignom est employé par des auteurs de langue allemande.

- Les termes « mélanome acral » et « mélanome acro-lentigineux » ont été utilisés comme synonymes pour désigner le mélanome des extrémités.
- Le mélanome acro-lentigineux a été introduit, par certains auteurs, vu les ressemblances entre les caractères histologiques du mélanome des extrémités et ceux observés dans le lentigo malin.

**CHAPITRE II :**  
**RAPPEL HISTOLOGIQUE ET**  
**EMBRYOLOGIQUE**

## A. Rappel histologique : [4, 5, 6]

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

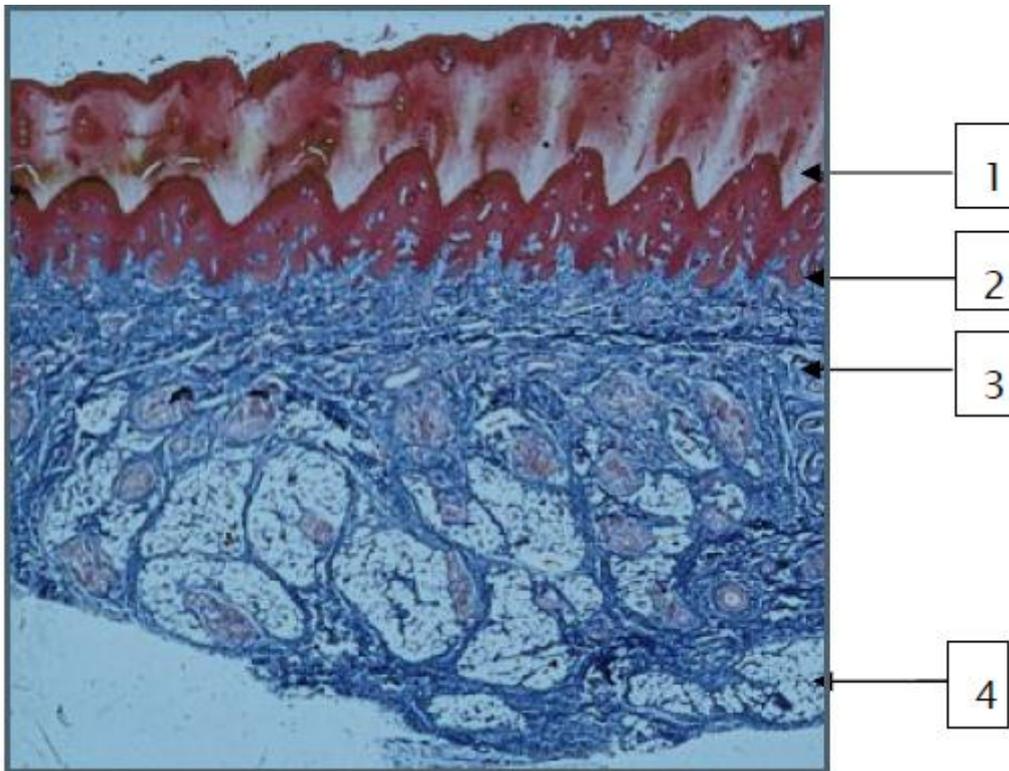


Photo 6 : Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu) [6].

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

### 1- L'épiderme :

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 Merckel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres et des canaux sudorifères.

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

#### 1 - 1. Les kératinocytes :

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

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

#### 1 - 2. Les mélanocytes :

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

Les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes s'insinuent entre les kératinocytes représentant avec eux l'unité épidermique de mélanisation (UEM).

Une UEM= un mélanocyte + une quarantaine de kératinocytes.

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Ainsi, leur densité est de 2000/mm<sup>2</sup> pour la peau de la face et de 1000/mm<sup>2</sup> pour celle du corps. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments mélaniques que ces cellules produisent.

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



**Photo 7 : Coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme.**

CC : Couche cornée CG : Couche granuleuse JDE : Jonction dermo-épidermique

CS : Couche spinocellulaire CB : Couche basale.

### 1-2. Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme, pourvues de corps cellulaires peu colorés, riches en lysosomes, et contiennent des inclusions caractéristiques appelées « corps de Birbeck » qui sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi. Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes.

### 1- 3. Les cellules de Merckel :

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

- possèdent des granules neuro-endocrines arrondis entourés par une membrane.
- des terminaisons nerveuses amyéliniques intraépithéliales viennent au contact de ces cellules.

Elles jouent un rôle sensoriel et neurosécrétoire.

## 2 – Le derme :

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

Il s'organise en deux couches :

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

### **3 – L'hypoderme :**

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

### **4 – Les annexes cutanées :**

#### **4 – 1. Les glandes sudoripares :**

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur. Leur portion sécrétrice est entourée de cellules myoépithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère. Ces glandes sont de deux types : Eccrines, réparties sur tout le tégument et apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires.

#### **4 – 2. Le follicule pilo-sébacé :**

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

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

#### **4 – 3. Les ongles :**

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

## **5- La vascularisation de la peau :**

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

## **6- L'Innervation de la peau :**

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

## **7-Particularités de la région palmo-plantaire :**

La région palmo-plantaire est dépourvue de poils et comporte de nombreuses glandes sudoripares et des terminaisons nerveuses abondantes.

L'épiderme est acanthosique avec une hyperorthokératose et un stratum lucidum qui sépare les kératinocytes superficiels de la couche cornée. Le derme est épais avec une absence de démarcation entre le derme papillaire et le derme réticulaire La densité en mélanocytes est de 50% plus élevée au niveau du pied qu'au niveau de la main.

**B. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE. [8]**

Différentes structures embryonnaires sont à l'origine des différentes couches de la peau : l'ectoblaste, les crêtes neurales et le mésoblaste.

- l'ectoblaste donne les kératinocytes et les cellules de Merkel de l'épiderme et de ses annexes.
- les crêtes neurales, qui proviennent aussi de l'ectoblaste, donnent les mélanocytes et les terminaisons nerveuses.
- le mésoblaste donne les cellules de Langerhans de l'épiderme, le derme, l'hypoderme et leurs vaisseaux.
- Développement embryonnaire des mélanocytes :

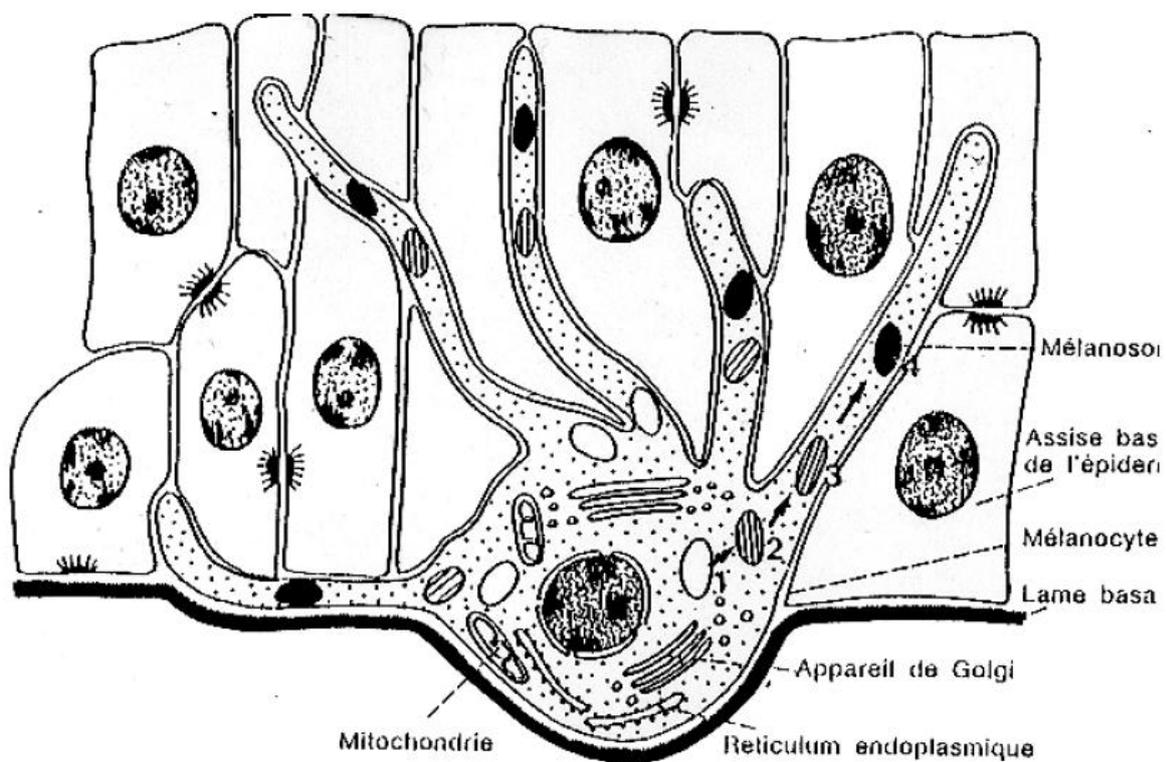
Les mélanocytes proviennent des crêtes neurales qui apparaissent à la 3<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire. Ils migrent et colonisent l'épiderme à la 7<sup>ème</sup> semaine, et les follicules pilo-sébacés à la 14<sup>ème</sup> semaine. A ce stade, ils sont identifiables par l'immuno-marquage à l'HMB45. A la 21<sup>ème</sup> semaine, les mélanosomes I, II et III sont bien développés, ils sont transférés entre la 23<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire aux kératinocytes pour donner la couleur de la peau et aux cellules matricielles du bulbe pileux pour donner la couleur des poils.

## CHAPITRE III:

# Rappel physiologique : Mélanogenèse

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution, ou de transfert, des mélanines dans l'épiderme.

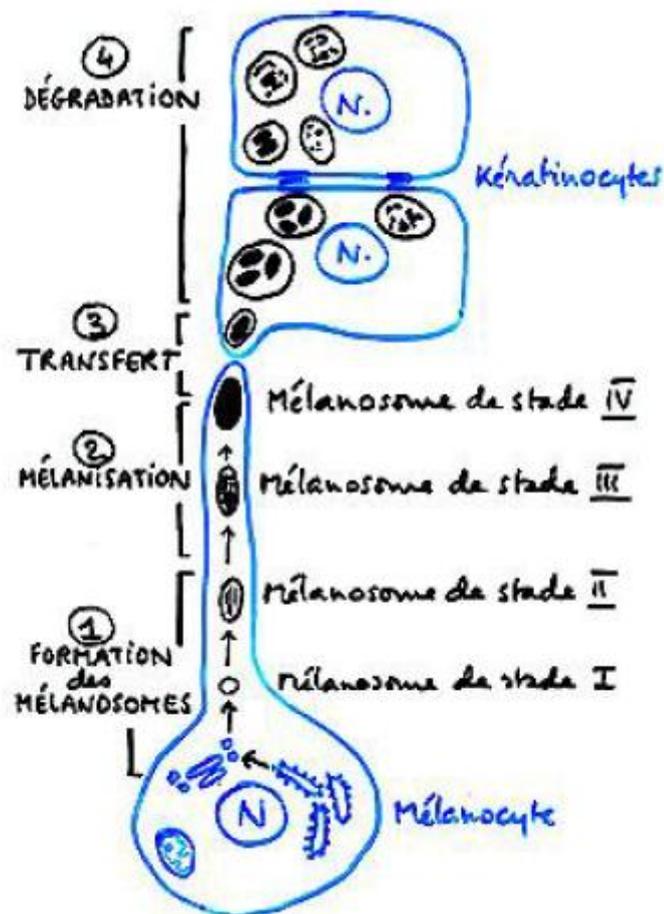
La synthèse de ces pigments responsables de la couleur de la peau et des poils a lieu dans l'unité épidermique de mélanisation, dans des organites dérivés des vésicules golgiennes ou du réticulum endoplasmique granulaire, les mélanosomes (voir figure 9). Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et nécessite la présence d'un enzyme, la tyrosinase [5].



**Figure 7: Schéma de l'Unité Epidermique Mélanocytaire.**

On distingue quatre stades de maturation des mélanosomes (figure 10): Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes de stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes de stade II se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III. Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible.

Ces mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes grâce aux microtubules et aux microfilaments. En bout de dendrites ils sont transférés par des phénomènes d'exocytose et de phagocytose aux kératinocytes qui digèrent ensuite les membranes, de façon enzymatique, plus ou moins vite suivant les types de peau [5].



**Figure 8 : Schéma montrant de la différenciation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes [6].**

Le rôle principal du pigment mélanique est de protéger les structures cutanées contre les ultraviolets [5].

Il existe deux types de mélanines :

- les eumélanines qui sont des pigments marrons ou noirs, insolubles, qui contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'azote.
- Et les phéomélanines qui sont des pigments jaunes, bruns ou rouges, solubles dans la soude, qui contiennent du soufre en plus des éléments cités précédemment.

La synthèse de ces deux types de mélanines peut être modifiée par des facteurs extérieurs notamment les radiations solaires, qui représentent le stimulus physiologique le plus important de la mélanogénèse. Les radiations UV peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement par l'intermédiaire de la libération de facteurs kératinocytaires notamment l'alpha-MSH et le bêta-MSH [9, 10]. Ces deux hormones appelées également mélanocortines entraînent, en se liant à leurs récepteurs, une activation de l'adénylate cyclase puis une augmentation de la teneur intramélanocytaire en AMPc et une activation de la protéine kinase A (PKA).

Cette activation conduit à une augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes de la Tyrosinase provoquant une augmentation de leur expression.

Selon l'intensité de synthèse de mélanine ; la peau peut prendre des couleurs diverses réalisant ce qu'on appelle le phototype, classé par Fitzpatrick en 6 groupes.

**Tableau1 : classification des phototypes chez l'homme. [5]**

Groupe 0	Définit ceux qui ne peuvent bronzer (les albinos)
Groupe 1	Rassemble ceux qui brûlent mais ne bronzent pas (les roux et les blancs pâles)
Groupe 2	Rassemble ceux qui brûlent toujours et bronzent avec difficulté (les blancs aux yeux clairs)
Groupe 3	Regroupe ceux qui brûlent mais finissent par bien bronzer (les châains aux yeux clairs ou les bruns)
Groupe 4	Correspond à ceux qui bronzent sans jamais brûler (les vrais bruns aux yeux foncés et à la peau mate)
Groupe 5	Comprend les asiatiques mats, les méditerranéens et les métis
Groupe 6	Ne concerne que les noirs

# CHAPITRE IV: MELANO-ONCOGENESE. [11-14]

## **I- Cancérogenèse cutanée.**

La survenue dans un organisme d'une tumeur maligne est liée à l'émergence d'un clone cellulaire échappant aux lois qui régissent la prolifération et la cohabitation cellulaire normales. La cellule cancéreuse se caractérise par deux propriétés fondamentales :

- la capacité de se reproduire au-delà des limites fixées par le renouvellement naturel du tissu auquel elle appartient.
- le pouvoir de coloniser des territoires tissulaires normalement réservés à d'autres catégories cellulaires.

### **1- Transformation des mélanocytes.**

La transformation des mélanocytes est liée à la succession d'événements génétiques qui s'accumulent et font progressivement passer la cellule d'un état dit normal à un état dit cancéreux. Schématiquement on définit trois grandes étapes :

#### **1- 1. L'initiation.**

C'est un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN est produite (mutation). Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées.

Parmi les agents initiateurs: les virus, les produits chimiques, les rayons...

#### **1-2. La Promotion.**

C'est la prolifération clonale des cellules initiées. Les promoteurs tumoraux ne sont pas, en général, des agents mutagènes ou carcinogènes par eux-mêmes, on peut citer ; les hormones, l'inflammation chronique, mais aussi les facteurs de croissance. Leur pouvoir promoteur est défini, par la réduction du temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs.

Histologiquement, on observera la transformation du phénotype normal en un phénotype malin, sous l'effet des promoteurs : ce qu'on appelle parfois la conversion. Ce stade permet de définir les états dits 'pré néoplasiques' ou les 'formes frontières' ou les 'formes in situ'.

### 1-3. La Progression tumorale.

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Cette phase se prolonge par l'acquisition progressive des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique et de la résistance aux antimétabolites [11, 12].

## II – Anomalies génétiques du mélanome

### 1. Cytogénétique des mélanomes :

#### – Anomalies chromosomiques.

- Les anomalies génétiques identifiées dans le mélanome cutané intéressent par ordre décroissant, les chromosomes 1 (82%), 6q (64%), 7, 9p, 3 et 10.
- Certaines études ont montré qu'il existe une fréquence significativement élevée des amplifications géniques dans le mélanome acral par rapport au mélanome cutané. Ces amplification géniques, intéressent essentiellement et par ordre décroissant les chromosomes: 11q13, 22q11- 13, et 5p15 [13].

#### – Perte d'hétérozygotie :

- Une perte d'hétérozygotie (Loss Of Heterozygoty : LOH) a été retrouvée en 1p dans 43% des mélanomes primitifs et dans 52% des lignées de mélanome et est plutôt considérée comme un phénomène tardif au cours de la progression tumorale. Par ailleurs, une perte d'hétérozygotie en 9p21 est retrouvée dans 86% des mélanomes, avec délétion homozygote dans 10% des cas, et serait au contraire considérée comme un phénomène précoce pouvant survenir au stade de naevus dysplasique [12].

### 2. Gènes candidats :

#### – Gènes impliqués dans la voie p16 INK4a – Cdk4 – Rb :

L'analyse du gène INK4a dans le mélanome donne les informations suivantes:

- C'est l'un des gènes reconnus de prédisposition au mélanome familial.
- Des mutations de INK4a UV induites ont été observées et témoignent de la relation entre génétique et environnement.

- Les anomalies de INK4a peuvent survenir précocement car elles ont été observées dès le stade de nævus dysplasique.

Le gène CDK4 appartient à la classe des oncogènes car il code pour une protéine qui active la prolifération cellulaire en inhibant la protéine Rb par phosphorylation. Les anomalies du gène CDK4 sont rares dans le mélanome mais trois mutations activatrices ont été rapportées.

Le gène RB1 est un gène suppresseur contrôlant négativement le cycle cellulaire. Des mutations stop de RB1 ont été détectées dans des lignées de mélanome [14].

- Gène de la  $\beta$ -caténine.

La  $\beta$ -caténine joue un rôle dans l'adhésion intercellulaire médiée par la cadhérine E. Des mutations activatrices de la  $\beta$ -caténine, engendrant une augmentation de ses effets transactivateurs, ont été détectées dans des lignées de mélanome [15].

- Gène TP53.

Une stabilisation de la protéine p53 est fréquente dans les mélanomes puisqu'elle est retrouvée dans 85% des cas. En revanche, les mutations du gène sont rares et paraissent plus fréquentes dans les mélanomes nodulaires. Il s'agirait donc d'un signe de mauvais pronostic [16].

- Gène APAF-1.

Récemment, des mutations du gène APAF-1 dans des mélanomes métastatiques ont été démontrées et leur chimiosensibilité serait restaurée après réintroduction du gène APAF-1 dans les cellules [17].

- Gène RAS.

Des mutations de N-RAS sont présentes dans 5% à 15% des tumeurs. Le stade auquel elles apparaissent n'est pas bien défini car elles sont retrouvées dans des naevi congénitaux précurseurs de mélanome, mais seraient aussi plus fréquentes (59%) dans les métastases de mélanomes [18].

- Gène PTEN.

Le gène PTEN code pour un lipide phosphatase ayant une activité suppressive et jouant un rôle dans le développement embryonnaire. Des délétions homozygotes et des mutations ponctuelles de PTEN ont été détectées dans des lignées de mélanome et des mélanomes primitifs [19].

- Gène BRAF.

Les mutations du gène BRAF1 ont été retrouvées dans 66% des mélanomes et dans d'autres types de cancer. IL semble s'agir d'un événement précoce car des mutations de BRAF1 sont présentes dans plus de 80% des naevi, dysplasiques ou non [20].

- Polymorphismes génétiques du gène MC1R :

Il existe une association entre le polymorphisme du gène MC1R et le risque du mélanome ; plusieurs variants affectent la fonction du récepteur, entraînant une diminution de son affinité pour l' $\alpha$ MSH et/ou une synthèse accrue de phéomélanine au dépend de l'eumélanine. Ces variants fonctionnels de MC1R semblent être un facteur de risque indépendant des facteurs de risque cliniques classiques [21].

- Gène NF1.

Sa place dans la physiopathogénie du mélanome n'est pas claire.

- Récemment, plusieurs études se sont consacrées à la recherche des mutations génétiques associées au mélanome acral. Ces études ont conclu à une fréquence élevée des mutations c-kit dans cette variété tumorale [22, 23]

### **3. Anomalies épigénétiques :**

A côté de ces anomalies génétiques, toute une série d'anomalies de l'expression de certaines molécules-clés, pouvant jouer un rôle important dans la progression tumorale, ont été détectées, notamment les molécules d'adhésion cellulaire telles les intégrines, les cadhérines ou les molécules intervenant dans la reconnaissance par le système immunitaire ou dans l'induction de phénomène de tolérance immunitaire (molécules HLA type I ou II, HLA G). Enfin, par un processus autocrine, les cellules de mélanome sécrètent toute une variété de facteurs de croissance (fibroblast growth factor et hépatocyte growth factor) qui stimulent leur croissance et qui agissent également sur le stroma, en particulier par l'induction de facteurs angiogéniques (platelet derived growth factor : PDGF et vascular endothelial growth factor : EGF) qui vont favoriser la progression de la tumeur [12].

# CHAPITRE V : EPIDEMIOLOGIE

Au fur et à mesure de la destruction de la couche d'ozone, l'atmosphère perd de plus en plus sa fonction de filtre protecteur et davantage d'UV solaires atteignent la surface de la terre. On estime qu'une diminution de 10% de la concentration d'ozone entraînera l'apparition de 300 000 cancers cutanés non mélanocytaires et 4 500 mélanomes de plus. L'incidence mondiale du mélanome continue à progresser – toutefois, les principaux facteurs de prédisposition à ce cancer semblent être liés à une exposition au soleil dans le cadre des loisirs et à des antécédents de coups de soleil. Il s'agit là de facteurs qui sont de la responsabilité de chaque individu.

## **A – Données statistiques :**

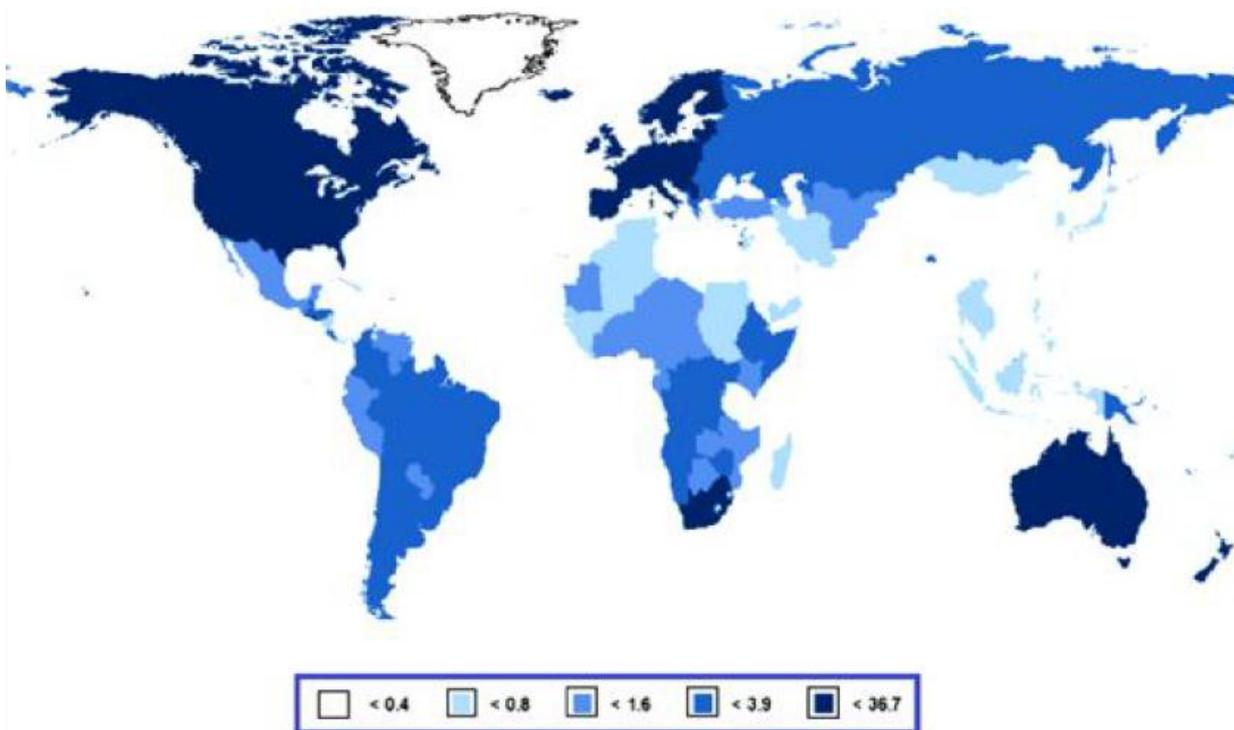
### **1 – Fréquence.**

L'incidence du mélanome et des autres cancers cutanés a augmenté au cours des dernières décennies. A l'heure actuelle, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, entre 2 et 3 millions de cancers cutanés non mélanocytaires et 132 000 mélanomes malins sont enregistrés chaque année dans le monde. Un cancer diagnostiqué sur trois est un cancer de la peau et d'après les Skin Cancer Foundation Statistics, un américain sur cinq présentera un cancer cutané au cours de sa vie.

- En Europe : Le mélanome malin est le neuvième cancer le plus fréquent en Europe, avec plus de 100 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (3% du total), les plus hauts taux d'incidence normalisés selon l'âge pour le mélanome malin sont en Suisse pour les hommes et pour les femmes au Danemark alors que les taux les plus bas sont en Albanie pour les hommes et les femmes. [24]
- En France, 15 404 nouveaux cas de mélanomes cutanés estimés en 2017 (8 061 hommes et 7 343 femmes) et 1 783 décès (1 036 hommes et 747 femmes), ce cancer représente près de 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. C'est l'un des cancers dont l'incidence comme la mortalité ont significativement augmenté sur la période 1980–2012.

[25]

- aux Etats-Unis : Le mélanome représente 91,34% des cas des cancers de la peau (87 110 des cas de mélanome par rapport à 95 360 cas du cancer de la peau) [103] et provoque une grande majorité de décès et les estimations de l'American Cancer Society pour le mélanome aux Etats-Unis pour 2017:
  - ✓ Environ 87 110 nouveaux mélanomes seront diagnostiqués (environ 52 170 chez les hommes et 34 940 chez les femmes)
  - ✓ Environ 9730 personnes sont attendues à mourir d'un mélanome (environ 6380 hommes et 3350 femmes). Et les taux de mélanome ont été en hausse pendant au moins 30 ans. [26]
- en Afrique : malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles, ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations.



**Figure 9 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence) [27]**

- Au Maroc, les cancers cutanés occupent le 26ème rang (229 cas en 2019). [28]  
Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risques et habitudes que les autres pays de Maghreb, connaît un taux d'incidence bas.

Fréquence du mélanome acral :

Le mélanome acral représente 3 à 15 % de tous les mélanomes cutanés [32].

Cependant, il y'a des variations importantes de sa proportion d'un minimum de 2-13 % chez les caucasiens à une proportion nettement supérieure dans d'autres groupes ethniques qui n'ont pas de facteurs de risque de mélanome. Selon les estimations, elle est de 20-34% chez les Hispaniques, 35-49% chez les Asiatiques et 50-70% chez les noirs [32,33].

Au Maghreb, les études faites sur le mélanome plantaire montrent que sa proportion varie également de 50% en Algérie à 70% en Tunisie [29].

Le Maroc partage cette particularité de prédominance du mélanome acral avec les autres pays Africains : 63,4 % des sujets sont touchés aux membres inférieurs avec une atteinte élective plantaire représentant 56,8 % de tous les mélanomes cutanés [29, 34]. Cette proportion élevée de cette variété tumorale chez les populations non caucasiennes a été expliquée par certains auteurs par la faible occurrence du mélanome dans d'autres sites, puisque son incidence est la même dans les différents groupes ethniques [35].

## **2- Sex-ratio :**

Les taux d'incidence sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes dans les groupes d'âge jeunes surtout entre 20 -24 ans avec un sexe ratio de 4H/10F, cependant les hommes ont des taux plus élevés à partir de l'âge de 64 ans avec un sexe ratio de 17H/10F. [30]

Le sex-ratio standardisée mondial est de 1,08 H/F. [31].

❖ Sex-ratio du mélanome acral :

La localisation acrale du mélanome connaît la même prédominance féminine dans les pays occidentaux avec un ratio H/F qui avoisine 0,55 [33].

Toute fois, ces différences ont tendances à s'inverser dans d'autres pays notamment chez les asiatiques qui présentent une prédominance masculine avec un sex-ratio qui dépasse 2 pour tous les mélanomes voire 6 pour le mélanome acral [37, 38].

Dans notre série, le sex-ratio est de 1,2.

### **3 – Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen d'apparition du mélanome est de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme [36].

Au Maroc, L'âge moyen, tout sexe confondu est de 50 ans [29].

❖ Répartition du mélanome acral selon l'âge :

Le mélanome acral survient plus fréquemment chez le sujet âgé, avec un pic d'incidence se situant dans la 7ème décennie, et un âge moyen variant de 57 à 68 ans selon les études [39].

L'âge moyen de nos patients (65 ans) rejoint ces données de littérature. La nature histologique des lésions étudiées est en majorité de type nodulaire, connus pour leur survenus à un âge avancé, ce qui est le cas pour la plupart de nos patients.

### **4 – Topographie:**

Le mélanome prédomine au niveau du thorax chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme [40].

Le mélanome ne se limite pas à la peau, il peut survenir au niveau des muqueuses (notamment buccale, ano-rectale et vulvo-vaginale), de certaines structures oculaires (uvéa, choroïde, rétine), ainsi qu'au niveau de l'oreille interne et des leptoméniges.

❖ Topographie du mélanome acral :

La plupart des mélanomes acraux se localisent au niveau des pieds (78,5%) dont 66% sont plantaires [38,41]. Dans notre série tous les mélanomes acraux se localisent au niveau du pied, dont 73% au niveau plantaire. Cette quasi prédominance plantaire s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés qui seraient impliqués dans la genèse du mélanome. La localisation plantaire est également prédominante dans les autres pays du Maghreb (50% en Algérie et 70% en Tunisie) et surtout africaines (62% en Côte d'Ivoire à 100% en Mali). Ces pays partagent certaines habitudes comportementales telles que la marche pied nu qui expose éventuellement aux microtraumatismes.

La localisation sous-unguéale constitue 17% des mélanomes des extrémités, dont 73% siègent au niveau des mains [42].

Aucun cas de mélanome sous-unguéal n'a été noté dans notre série.

## **B- Facteurs de risque :**

### **1- Mélanome non acral :**

#### 1-1.Prédisposition génétique :

- Nombre de nævi communs et/ou atypiques. Le nombre de nævi communs et de nævi atypiques est un facteur indépendant fort pour l'occurrence d'un mélanome. Le risque relatif (RR) d'avoir un mélanome est d'autant plus élevé que le nombre de nævi communs ou de nævi atypiques est important [43].
- Nævus congénital géant.
- L'existence d'un nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance) prédispose au risque de développer un mélanome (RR ajusté à la population d'origine caucasienne = 2,4 ;  $p < 0,001$ ) [44,45].
- Antécédent familial de mélanome.
- Les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome chez : soit 2 membres de la parenté du premier degré, soit 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Cinq à dix pour cent des mélanomes surviennent dans un contexte familial. Le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents familiaux de mélanome est de 1,7 [46, 47].
- Le Xeroderma pigmentosum.
- C'est une maladie génétique rare qui touche les gènes de réparation de l'ADN cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité aux ultraviolets et donc d'une augmentation de risque d'avoir un cancer [48].
- Phototype et caractéristiques physiques des sujets.
- Les sujets à peau claire ou à cheveux roux ou blonds, ou les sujets ayant de nombreuses éphélides ou étant de phototype cutané de type I ont un risque relatif accru ( $RR > 2$ ) de développer un mélanome [46].

### 1-2. Antécédent personnel de mélanome.

Les sujets ayant eu un mélanome ont un risque plus élevé (RR compris entre 1,2 et 8,5) de développer un autre mélanome. Soixante pour cent des seconds mélanomes se développent dans les 12 mois et ont une épaisseur inférieure au mélanome initial [46].

### 1-3. L'exposition aux ultraviolets.

L'association entre le risque d'avoir un mélanome et l'exposition solaire est positive en ce qui concerne :

- la totalité des ultraviolets reçus au cours de la vie (RR = 1,3) ;
- l'exposition solaire intermittente (RR = 1,6).
- les antécédents de coups de soleil dans l'enfance (RR = 2,2) ou à l'âge adulte (RR = 1,9). [49]

### 1-4. Etat immunitaire [49].

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (tels que ceux traités par des immunosuppresseurs cytotoxiques). Ces malades doivent donc être régulièrement surveillés.

## **2 – Mélanome acral.**

Certains facteurs de risque classiques du mélanome, tels que l'exposition solaire et la prédisposition génétique, semblent être moins impliqués dans le mélanome acral.

### ❖ L'exposition solaire. [35]

Le risque relatif de survenue de mélanome acral en cas d'exposition solaire intense est de 3,95. Dans notre série, la notion d'exposition solaire d'intensité moyenne a été retrouvée dans 46% des cas (n=6). Cependant, il est difficile d'accepter

un rôle direct de cette exposition dans une zone généralement protégée par les vêtements et couverte d'une couche cornéenne épaisse ou de tablette unguéale.

❖ La prédisposition génétique. [33]

Aucune prédisposition génétique au mélanome acral n'a été décrite. Kagashita et al., ont mené une enquête sur les allèles de l'HLA classe II et n'ont trouvé aucune corrélation entre celles-ci et les paramètres cliniques du mélanome acral. De même, dans notre série, aucun cas d'antécédent familial de mélanome n'a été retrouvé.

❖ Transformation maligne de naevus des extrémités.

Bien que Kuchelmeister et al. ont trouvé que le mélanome acral ne provient de la transformation maligne d'un naevus préexistant que dans 10% des cas [39], plusieurs études récentes ont démontré une forte association entre la préexistence d'un naevus et le développement de mélanome au niveau des extrémités. En effet, dans une enquête de mélanome plantaire menée par Scrivner et al., la préexistence de naevus plantaire a été rapportée dans la majorité des cas [50]. Une autre étude cas-témoin effectuée par Green et al., ayant analysé 275 cas de mélanome acral en Australie et en Scotland a conclu une forte association entre le mélanome acral et le nombre élevé de naevi cutanés chez un patient ou la préexistence d'un naevus plantaire [51].

Cependant, dans notre série, on n'a noté en aucun cas la préexistence de Naevus plantaire dans les antécédents.

❖ Antécédent de traumatisme. [35, 52]

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome acral est due dans 25 à 55 % des cas à un traumatisme en s'appuyant sur le fait que ces mélanomes surviennent dans des zones supportant du poids et sur leur prépondérance au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes.

Cependant, d'autres auteurs considèrent que cette association est due au fait que le traumatisme attire l'attention sur une lésion cutanée pigmentée, et non à une relation cause-effet.

Dans notre série, presque la moitié de nos malades (n=6) rapportent la notion de traumatisme plantaire. Nous nous demandons ici s'il s'agit d'un épiphénomène qui attire juste l'attention ou d'un événement qui illustre une fragilité accrue du tégument, ou bien s'agit-il d'un vrai facteur favorisant qui explique la prédominance du mélanome acral dans notre pays.

❖ Autres facteurs. [39]

Autres facteurs de risque ont été incriminés comme des affections virales ou l'exposition à certains facteurs chimiques ; en effet, Green et al., ont trouvé une forte association entre l'exposition aux produits agricoles chimiques et la survenue de mélanome acral. D'autres études sont nécessaires pour appuyer ou réfuter cette association.

## CHAPITRE VI :

# ASPECTS CLINIQUES ET DERMATOSCOPIQUES

## A-Aspects cliniques :

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit la règle ABCDE décrite par Friedman et al. en 1985 et modifiée par Thomas et al. en 1998.

L'acronyme ABCDE signifie : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D=diamètre; E = évolutivité.

- Une lésion susceptible d'être un mélanome est :
- Une lésion asymétrique (critère A) ;
- Avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante (critère B) ;
- De couleur inhomogène, toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées (critère C). Des zones blanches où le pigment a disparu, des zones rouges inflammatoires ou des zones cicatricielles qui apparaissent bleutées peuvent également être observées ;
- De diamètre > 6 mm (critère D) ;
- Evolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (critère E).
- L'association de plusieurs critères de la règle ABCDE augmente la spécificité du diagnostic et diminue la sensibilité. Le nombre de critères validés est significativement plus élevé entre une lésion mélanocytaire bénigne et un mélanome (1,2 versus 3,5 ;  $p < 0,001$ ). [36, 53]
- Une règle, dérivée de la règle ABCDE, dite « règle des 7 points du groupe de Glasgow » a été publiée en 1989 par Mackie. Cette règle prend en compte 3 critères majeurs et 4 critères mineurs et donne une place prépondérante au concept d'évolution.
- Les critères majeurs sont les suivants :

- 1) changement de taille dans une lésion connue ou croissance d'une nouvelle lésion ;
- 2) changement dans la forme de la lésion ;

3) changement dans la couleur de la lésion.

▪ Les critères mineurs sont les suivants :

- 1) un plus grand diamètre > 7 mm;
- 2) inflammation ;
- 3) présence d'une ulcération ou d'un saignement ;
- 4) changement dans la sensibilité de la lésion.

Une lésion est suspecte lorsqu'elle présente un critère majeur ou 3 critères mineurs.

[54,55]

La liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow est plus sensible et plus spécifique que la règle ABCDE. Elle est préconisée pour les médecins généralistes par les recommandations anglaises. Cependant, les recommandations françaises et écossaises recommandent indifféremment le recours aux critères abécédaires cliniques ou à la liste des 7 points du groupe de Glasgow [53].

Ces tests diagnostiques seraient plus efficaces si on prend en considération deux notions importantes, qui sont :

- L'analyse différentielle de la lésion mélanocytaire par rapport aux autres nævi du patient. Ainsi, une lésion qui ne partage pas les aspects morphologiques des autres lésions, tel est le cas pour les nævi atypiques, serait-elle fort probablement une lésion maligne, réalisant le signe du
  - « vilain petit canard ».
- La notion d'évolutivité rapide et récente d'une lésion comme le nævus.
  - D'autres signes plus inconstants tels que le prurit, la douleur, la sensation de brûlure, l'ulcération et le saignement doivent attirer l'attention [53].
  - Cette analyse clinique amène à distinguer plusieurs formes cliniques [56] :

## 1-Mélanome à Extension Superficielle (SSM) :

C'est la plus fréquente des variétés du mélanome (70% des cas). Il survient chez les sujets âgés de 40 à 45 ans, préférentiellement au niveau du membre inférieur pour la femme et du dos pour l'homme.

Cette lésion évolue en deux temps : une 1ère phase de croissance horizontale et lente, et une 2ème phase verticale ou d'envahissement :

- o Pendant sa phase de croissance horizontale le mélanome a l'aspect d'une tache noire à contours irréguliers polycycliques, de couleur inhomogène ou polychrome (noir, marron, rouge, achromique), sans relief à la palpation.

- o Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation.



**Photo 8 : Mélanome de type SSM [36].**

## 2-Mélanome Nodulaire :

Il représente 15 à 20 % des mélanomes. Il atteint le sujet âgé de 50 à 60 ans surtout de sexe masculin avec une prédilection au niveau du cou, de la tête et du tronc. Il présente une progression d'emblée verticale et se caractérise par un nodule souvent arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène mais qui peut parfois être achromique (5% des cas). Sa croissance rapide peut donner une lésion polypoïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité.



Photo 9 : Mélanome de type nodulaire [36].

### **3-Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin):**

Constitue 5 à 10 % des mélanomes. Il est observé au niveau des zones photoexposées du visage, particulièrement des joues. Touche plus souvent la femme après l'âge de 60 ans. Le mélanome de Dubreuilh se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. La phase d'extension horizontale dure plusieurs années avant d'évoluer vers une forme invasive qui apparaît plus noire ou sous la forme d'un nodule ou d'une zone indurée ou ulcérée.



**Photo 10 : Mélanome de Dubreuilh [36]:**

#### **4-Mélanome Acro-Lentigineux :**

C'est une variété rare : 2 à 8 % des cas chez les blancs, mais il est beaucoup plus fréquent (35 à 60 % des cas) chez les noires, les Orientaux et les Hispaniques.

L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans. L'aspect clinique est celui d'une macule pigmentée qui siège de façon privilégiée au niveau des extrémités.

Aspects cliniques du mélanome acral :

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

❖ Mélanome acral non unguéal :

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



**Photo 11 : Mélanome acro-lentigineux non unguéal [36].**

❖ Mélanome unguéal [57]:

Il s'agit d'une macule brune ou noire du lit de l'ongle, qui siège préférentiellement au gros orteil ou au pouce. Il s'exprime par une bande dès lors qu'elle est située dans la matrice unguéale. Il n'existe pas d'image spécifique de mélanome, les bandes d'une largeur excédant 4 mm, les bandes multiples sur un même ongle ou les bandes pour lesquelles la pigmentation déborde sur le repli unguéal (signe de Hutchinson), sont les plus suspectes. Dans les formes évoluées, une dystrophie unguéale, une destruction matricielle ou une tumeur ulcérée peuvent apparaître.



**Photo 12 : mélanome acral de type unguéal [36].**

Chez nos patients, l'aspect clinique des lésions examinées faisaient évoquer un mélanome nodulaire dans 42% cas alors que le mélanome acro-lentigineux n'a été évoqué que dans 39 % des cas et 19% pour le mélanome à extension superficielle.

## **B-La dermatoscopie :**

### **1. Principe et appareillage.**

La dermatoscopie est une technique de microscopie de surface ou «microscopie en épiluminescence » qui permet l'observation des structures pigmentaires internes de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et des premières couches du derme.

Il s'agit d'une technique non invasive, réalisable in vivo, peu coûteuse, mais dont la performance dépend beaucoup de l'expérience du manipulateur. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage incident dont le rayonnement est absorbé et réfléchi par les différents pigments de la peau (mélanine, hémoglobine des vaisseaux et hémosidérine).

Les lésions cutanées sont examinées à travers une goutte d'huile d'immersion, grâce à un système optique permettant un grossissement allant de 10 fois à 80 fois [58].

### **2. sémiologie dermatoscopique.**

La sémiologie des images dermoscopiques est basée sur l'analyse de la distribution et de l'architecture de la mélanine dans l'épiderme et le derme, non visibles à l'oeil nu, ainsi que sur l'analyse de la disposition et de l'aspect des vaisseaux capillaires cutanés.

Les critères morphologiques pris en compte pour l'analyse de l'image dermoscopique sont: l'aspect général de la lésion (couleur et forme), la texture du réseau pigmentaire, les caractéristiques morphologiques du contour de la lésion (asymétrie), la présence d'éléments spécifiques (pseudopodes, stries radiales) [59].

### **3. Algorithme diagnostique.**

L'algorithme diagnostique se décompose en deux étapes successives. [60]

Étape 1 : la première étape a pour objet de différencier les lésions mélanocytaires des lésions non mélanocytaires. Si aucun critère permettant d'éliminer une lésion mélanocytaire n'a été validé, la lésion est d'office considérée comme étant mélanocytaire même si elle n'a pas les caractéristiques dermoscopiques pathognomoniques.

**Tableau 2 : Algorithme diagnostique pour distinguer une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire adapté de Stolz et al., 2003 et Marghoob et al., 2004 [59].**

La présence d'une ou de plusieurs caractéristiques morphologiques	... est évocatrice d'un (e)
Réseau pigmentaire, globules bruns agrégés, pseudopodes ou courants radiaires, pigmentation bleue homogène, ou architecture parallèle (lésions palmo-plantaires).	Lésion mélanocytaire
Couleur bleue diffuse ou pigmentation bleue homogène	Naevus bleu
Pseudo-kystes cornés ou pseudo-comédons ou structure cérébriforme ou aspect de dermatoglyphes	Kératose séborrhéique
Lagunes ou aires rouge-bleu ou aires homogènes.	Hémangiome ou angiokératome
Structures digitiformes ou télangiectasies arborescentes, ou structures en roue dentée ou nids ovoïdes, ou multiples globules gris bleu, ou ulcération	Carcinome basocellulaire

Étape 2 : la seconde étape a pour objet d'identifier, au sein des lésions mélanocytaires, celles qui sont malignes. Elle s'appuie sur 4 méthodes [61–64]: la règle ABCD de Stolz, la méthode de Menzies, la liste en 7 points d'Argenziano, l'analyse des patrons de Pehamberger et récemment la méthode de CASH de Henning.

L'analyse des patrons ou analyse de l'architecture globale : elle permet la distinction entre des critères morphologiques bénins et malins. Elle a été décrite par Pehamberger et est basée sur une analyse statistique de plus de 7 000 lésions pigmentées. Les patrons typiques du mélanome sont la présence de:

- Une hétérogénéité (couleurs et structures).
- Une asymétrie (couleurs et structures).
- Un réseau pigmenté irrégulier.
- Une bordure irrégulière avec arrêt abrupt en périphérie.

- Des zones sans structure.
- Un voile bleu-gris ou rouge-rose.
- Une couleur rouge.
- Des pseudopodes/courant radiaire.
- Des vaisseaux en forme de points et épingles.

La règle ABCD dermatoscopique : a été décrite par Stolz en 1993 et était primitivement basée sur une étude de 157 lésions pigmentées. Elle permet d'estimer, grâce à un calcul de scores, la nature bénigne ou maligne d'une tumeur mélanocytaire. 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 bruns, points noirs, stries radiaires, pseudopodes, zones sans structure).

La liste italienne en 7 points : décrite par Algenziano en 1998, distingue trois critères majeurs et quatre critères mineurs. Les critères majeurs sont la présence d'un réseau pigmenté atypique, d'aires bleu violacé et de structures vasculaires atypiques. Les critères mineurs sont la présence de stries ramifiées, de taches d'encre, de points noirs ou de globules bruns irréguliers, et enfin la présence de zones de régression. Un score de deux points est attribué à chaque critère majeur et de un point à chaque critère mineur. Un score minimum de trois est nécessaire pour envisager le diagnostic de mélanome.

La méthode de Menzies : La présence de symétrie de l'architecture pigmentaire ou d'une seule couleur est un critère d'élimination du diagnostic de mélanome. En l'absence de ces critères, la présence d'un des 10 critères positifs suivants signe un mélanome (voile blanc bleu, points bruns multiples, pseudopodes, courants radiaires, dépigmentation cicatricielle, points et globules périphériques,

couleurs multiples, multiples « grains de poivre » gris bleu, réseau pigmentaire atypique et architecture globale parallèle (plantes et paumes uniquement).

L'algorithme « C.A.S.H » : Couleur, Architecture, Symétrie, Homogénéité. Un système de pointage a été élaboré pour chacune des composantes de l'algorithme comme suivant :

- Couleur : Six couleurs sont observées : Marron clair, marron foncé, noir, rouge, blanc et bleu. (1 point pour chaque couleur)
- Architecture : Se réfère à l'uniformité et la distribution des structures dermoscopiques et des couleurs. Les catégories possibles sont :
  - Bon arrangement des structures dermoscopiques et des couleurs. (0 points)
  - Faible désorganisation de l'arrangement des structures dermoscopiques et des couleurs. (1 point)
  - Mauvais arrangement des structures dermoscopiques et des couleurs. (2 points)
- Symétrie : La lésion est divisée par deux axes perpendiculaires. Les axes sont orientés de façon à ce que l'on obtienne le moins d'asymétrie. On attribue la valeur de 2 en cas d'asymétrie bi-axiale, et de 1 en cas d'asymétrie dans un seul axe.
- Homogénéité : Se réfère au nombre de structures dermoscopiques dans la lésion, y compris : le réseau, les points et globules, les tâches d'encre, la régression, les stries, le voile et l'architecture vasculaire. (Un point pour chaque structure dermoscopiques).
- En additionnant les différents scores pour C, A, S et H, on obtient la valeur du score total qui a une forte sensibilité et spécificité pour distinguer un mélanome des autres lésions mélanocytaires bénignes lorsqu'il est supérieur ou égal à 8 [63].

#### **4. Valeur diagnostique des logarithmes.**

Selon le consensus net meeting de 2000 (Société Internationale de dermatoscopie), la sensibilité des quatre premières méthodes est comparable et varie de 83 à 85 %, mais la spécificité est meilleure pour la méthode globale (83%) et comparable pour les trois autres (70–72 %). La reproductibilité des quatre méthodes est satisfaisante. [62,65].

#### **5. Performances et limites de la dermatoscopie. [58]**

La sensibilité de la dermatoscopie est supérieure à celle de l'examen clinique pour les mélanomes d'épaisseur < 0,76 mm.

L'utilisation d'un dermoscope permet d'améliorer l'exactitude diagnostique de 49% par comparaison à l'examen clinique seul.

Toutefois, elle n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour différencier entre un mélanome et un naevus atypique. Par ailleurs, le diagnostic des tumeurs pigmentées nodulaires ou purement dermiques demeure difficile avec la dermatoscopie dont le domaine de visualisation s'étend essentiellement jusqu'au derme papillaire.

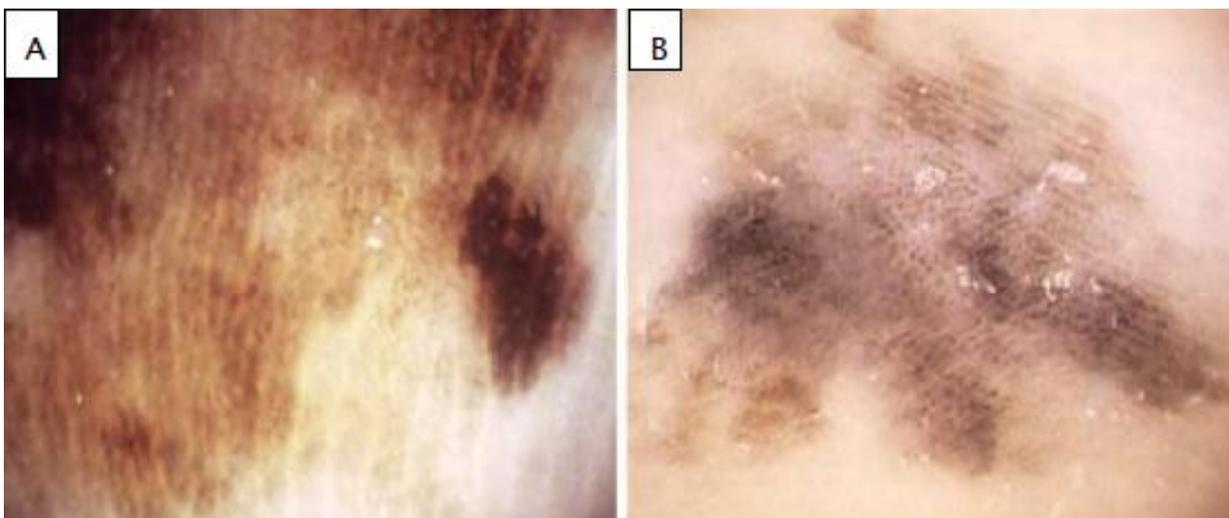
#### **6. Particularité du mélanome acral. [66,67]**

La présentation dermoscopique des lésions pigmentées acrales est totalement différente de celle observée sur le reste du corps. Ceci s'explique essentiellement par la microstructure anatomique différente des paumes et des plantes. Sur la peau palmoplantaire, la surface cutanée est marquée par de profondes structures en relief ordonnées : les dermatoglyphes avec constitution de crêtes et de sillons. Les canaux sudoripares atteignent la surface au niveau des sillons. Ainsi, les 4 algorithmes sus décrits ne s'appliquent pas aux mélanomes des extrémités.

Certains auteurs japonais (saida et al.) ont proposé les patrons architecturaux évocateurs du mélanome acral :

Le patron parallèle des crêtes (voir photo 6): Il s'agit d'une pigmentation qui suit les crêtes superficielles, les sillons sont le siège d'une hypopigmentation. On note que les crêtes se repèrent à leur caractère plus large que les sillons et à la présence des orifices sudoraux à leur centre. Ce patron est quasiment exclusivement vu dans les mélanomes (98 %) et ne se voit pratiquement jamais dans les naevus de type acral. Par ailleurs, il permet une exactitude dans le diagnostic du mélanome acral in situ avec une valeur prédictive positive très élevée.

La pigmentation diffuse hétérochrome : Il s'agit d'une pigmentation en large à-plats bruns avec des variations de nuances allant du brun clair au brun foncé pouvant aller jusqu'au noir. Cet aspect se trouve essentiellement dans la partie maculaire de la lésion. Il n'y a aucun critère ou structure dermoscopique décelable au sein de cette pigmentation. Cet aspect n'est jamais observé dans les naevi acraux, mais il est présent dans 93 % des mélanomes. Selon les auteurs japonais, ce symptôme est plus suggestif de mélanome invasif et doit le faire systématiquement évoquer même s'il est isolé.



**A : L'aspect du patron parallèle des crêtes. B : Pigmentation diffuse hétérochrome.**

**Photo 13: patrons dermoscopiques caractéristiques du mélanome acral [37].**

Le patron parallèle des sillons : Il s'agit d'une pigmentation qui siège dans les sillons et qui épargne les crêtes des dermatoglyphes. Ce patron se retrouve dans 9% des mélanomes acraux.

Le patron quadrillé en « lattice » : C'est une variété du patron parallèle des sillons qui associe au centre de la lésion une pigmentation parallèle des sillons et des lignes transversales. Il est observé dans une minorité de mélanomes acraux (7%).

Le patron fibrillaire : Ce patron est composé de multiples stries qui ne respectent plus l'architecture des sillons et des crêtes. Il s'agit de multiples stries parallèles, très fines, qui donnent un aspect fibrillaire à la lésion. On peut le trouver dans environ 30 % des mélanomes acraux. A B

Il faut bien noter que, dans le cas du mélanome, ces trois derniers patrons n'ont jamais été décrits isolément mais toujours en association avec des zones de patrons différents (et souvent multiples).

Autres patrons :

L'arrêt abrupt de la pigmentation périphérique ou l'alternance de zones d'arrêt brutal et de zones d'arrêt progressif.

Les points et les globules périphériques de taille variable et de distribution irrégulière.

Dans notre série, l'examen dermatoscopique a été réalisé chez huit patients, et a montré une pigmentation diffuse hétérochrome dans les deux cas.

**CHAPITRE VII:**  
**HISTOPATHOLOGIE DU MELANOME.**

## I – HISTOGENESE DU MELANOME :

L'histogénèse des mélanomes suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent dans une première phase «horizontalement» en nappe, au-dessus de la membrane basale (phase intraépidermique) puis dans le derme superficiel (phase microinvasive), et dans une deuxième phase «verticalement» pénétrant profondément le derme (phase invasive).

Le mélanome a donc en règle :

- Une composante intraépidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme ;
- Une composante dermique invasive associée à une inflammation [2].
- Dans notre série, 80% des tumeurs étaient en phase d'extension verticale au moment du diagnostic, ceci est dû principalement à la fréquence du type nodulaire qui se caractérise par une composante intra-épidermique latérale très réduite voire même absente, mais également au diagnostic tardif de ces lésions.



**Photo 14 : coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome [56].**

## II – LE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE:

### 1-Principe et intérêt de la biopsie-exérèse:

Toute lésion suspecte d'être un mélanome justifie une exérèse complète et de pleine épaisseur afin de pouvoir déterminer de façon fiable la nature histologique de la lésion et, en cas de malignité, la profondeur de l'envahissement en termes d'indice de Breslow et de niveau de Clark.

La simple incision-biopsie ne peut être effectuée que :

- pour les lésions unguéales et péri-unguéales.
- pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile.

Dans ces cas, elle sera réalisée sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse, et la reprise chirurgicale secondaire éventuellement devrait être faite rapidement.

De nombreuses études ont démontré la supériorité de la biopsie-exérèse face aux autres types de biopsie : incision-biopsie, shaved-biopsy, et punchbiopsy. En effet, le taux de diffusion métastatique ainsi que le taux de mortalité sont diminués chez les patients ayant subi une biopsie-exérèse par rapport à ceux qui ont subi d'autres types de biopsies (voir tableau) [68].

**Tableau 3: comparaison des taux de diffusion métastatique et des taux de mortalité en fonction du type de biopsie effectuée [68].**

	Biopsie-exérèse	Incision-biopsie	Shaved biopsie
Taux de diffusion métastatique	8,9%	31,3%	25%
Taux de mortalité	10%	31,3%	28,1%

## 2 – Technique de la biopsie-exérèse :

La biopsie-exérèse peut être réalisée sous anesthésie locale pure. Une marge macroscopique saine de 2 mm au moins doit être respectée autour de la lésion. En cas de doute avec un carcinome (baso- ou spinocellulaire), la marge recommandée est de 5 mm.

Le dessin de l'incision doit être elliptique et orienté si possible dans le sens du drainage lymphatique ou des lignes de tension cutanée, pour faciliter l'exérèse élargie en cas de malignité plus tard. L'injection de l'anesthésique local se fait à l'extérieur de la ligne d'incision, de façon intra- et sousdermique, en prenant soin de ne pas créer une hyperpression dans la lésion qui pourrait être responsable de dissémination hématogène de cellules tumorales. L'incision cutanée se fait au bistouri froid, afin de ne pas détériorer la lésion pour l'analyse anatomopathologique, perpendiculairement au plan cutané. La profondeur de l'incision doit atteindre le plan hypodermique, emportant la couche supérieure adipocytaire de celui-ci. L'utilisation de pinces monogriffes permet de diminuer la compression des berges tumorales et les manipulations traumatiques de la lésion.

L'utilisation du bistouri électrique pour la stérilisation des berges restantes, préconisée il y a quelques années, n'a pas prouvé son efficacité dans l'amélioration du taux de récurrence locale ou de la médiane de survie. La lésion doit être orientée in vivo selon ses dispositions anatomiques. La fermeture de la plaie se fait par suture en deux plans : un plan intradermique par points inversants simples et un plan cutané par points cutanés simples ou surjet intradermique. Les plasties de rotation ou de transposition doivent être évitées car elles modifient les repères cutanés et rendent la reprise chirurgicale aléatoire [68-72].

❖ Particularités de la technique de biopsie-exérèse du mélanome acral.

– Le mélanome acral unguéal :

L'attitude préconisée lors du diagnostic d'une lésion pigmentée unguéale est la biopsie-exérèse de l'intégralité de la lésion. On réalise une résection elliptique comprenant l'ongle (onycectomie partielle) jusqu'au périoste. La résection doit inclure la matrice jusqu'à sa partie la plus proximale à 5 mm du repli unguéal proximal (la réalisation d'un lambeau de rotation cutané est parfois nécessaire).

Une simple biopsie du lit de l'ongle (l'ongle est soulevé et remis en place ensuite) avec une marge de tissu sain macroscopique peut être également réalisée [68].

– Le mélanome acral non unguéal :

Requiert une prise en charge spécifique. Certains auteurs s'accordent à réaliser systématiquement des biopsies en périphérie de la lésion macroscopique avant la biopsie de la lésion elle-même (en cas de malignité évidente), afin de déterminer l'extension réelle souvent invisible. Une technique, dérivée lointaine de la technique de Mohs, consiste à prélever une bande circulaire périphérique de 1 mm de large à 1 cm des bords macroscopiques de la lésion. Cette technique permet de dépister l'extension réelle sans dénaturer les marges de la lésion lors de la biopsie qui suit [68].

### **3 – Fixation de la pièce d'exérèse.**

La fixation est immédiate après l'exérèse. Elle s'oppose à la déshydratation des cellules et à l'altération des tissus. La pièce d'exérèse est immergée dans du formol tamponné à 10 % (ou AFA = mélange alcool-formol- acide acétique). Le volume de fixateur doit être de 10 à 20 fois le volume de la pièce d'exérèse à fixer [53, 70].

### **4 – Fiche de renseignements cliniques.**

Le prélèvement d'une lésion pigmentée suspecte, destinée à un examen anatomopathologique doit obligatoirement contenir des renseignements cliniques en l'occurrence : l'âge et le sexe du patient, le site lésionnel de la tumeur, son aspect et ses dimensions, son ancienneté et ses modalités de progression et la marge d'exérèse [53, 70].

## **5 – Examen anatomopathologique.**

L'examen anatomo-pathologique comprend un examen macroscopique complété d'un examen histologique de la lésion, et donne lieu à un compte rendu anatomo-pathologique. A noter que L'analyse anatomopathologique extemporanée n'est pas recommandée car le taux de faux négatif est important et la section congelée de la pièce compromet l'analyse définitive et l'évaluation de l'épaisseur de la lésion [68].

### **5-1 L'examen macroscopique.**

Il est réalisé après une période de fixation de 12 heures pour une biopsie et de plus de 24 heures pour une pièce d'exérèse de gros volume.

Pour les petites lésions (2-5 mm) : il faut faire un plan de coupe passant au ras de la lésion puis inclure toute la lésion (pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion).

Si la lésion est un peu plus grande, il faut faire des coupes parallèles à son plus grand axe ou selon l'axe pour lequel les marges sont les plus étroites.

Pour les lésions de grand volume, non incluables en entier, il est possible de faire des coupes parallèles au petit axe [53].

L'important est d'échantillonner la tumeur en prenant à la fois les zones les plus invasives et la composante intra-épidermique latérale témoin de la phase de croissance horizontale du mélanome.

Les coupes réalisées dans le bloc d'inclusion font 4-5 microns d'épaisseur. Elles sont étalées sur lame et colorées à l'hématoxyline-éosine ou l'hématoxyline-éosine-safran [53].

### **5-2 L'examen histologique :**

L'histologie affirme la nature mélanocytaire ainsi que la malignité d'une lésion cutanée pigmentée :

a – la nature mélanocytaire.

Elle sera confirmée par la pigmentation ou la visualisation de la mélanine dans la cellule néoplasique et la présence d'inflexion lentigineuse et pagétoïde.

En mode lentigineux, les mélanocytes s'organisent le long de la membrane basale en nappe, de façon irrégulière, tout en suivant la basale des annexes : c'est le cas du mélanome sur mélanose de Dubreuilh et du mélanome acral lentigineux.

En mode pagétoïde : les cellules s'organisent en thèques irrégulières ou en cellules isolées dont certaines migrent vers la surface épidermique.

Cette étape de démarche diagnostique a été améliorée par l'immunomarquage [70].

Dans notre série, la pigmentation mélanique a été visualisée au niveau des cellules tumorales chez les 11 cas (100%). De même, la prolifération lentigineuse a été retrouvée dans 10 cas (90,9%). Ce qui a permis de faciliter le diagnostic de la nature mélanocytaire lors des examens histologiques des prélèvements effectués sur nos patients.

b- Les critères de malignité [56]:▪ Critères architecturaux:

- o La grande taille de la tumeur qui n'est pas un critère absolu.
- o L'asymétrie des limites latérales qui peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- o L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par les cellules tumorales (épidermotropisme pagétoïde) est le critère majeur de malignité.
- o l'absence de maturation des cellules dermiques en profondeur et le polymorphisme cellulaire, sont d'autres critères de malignité.
- o La présence d'éventuels embolus vasculaires ou d'une extension neurotrophe est précieuse au diagnostic.

▪ Critères cytologiques:

Constituent des éléments moins importants.

L'atypie cellulaire est subjective, car les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes ; les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme.

La présence de mitoses atypiques est significative, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

Les notions d'atypies nucléaires et d'anisonucléose ne définissent pas toujours le caractère malin de la lésion.

Des remaniements cellulaires comme l'altération épidermique, l'hyperplasie réactionnelle, l'ulcération tumorale ainsi que des phénomènes de régression spontanée du genre : disparition complète ou partielle des mélanocytes tumorales, d'infiltrations lymphocytaires, de fibrose sont tous fréquents.

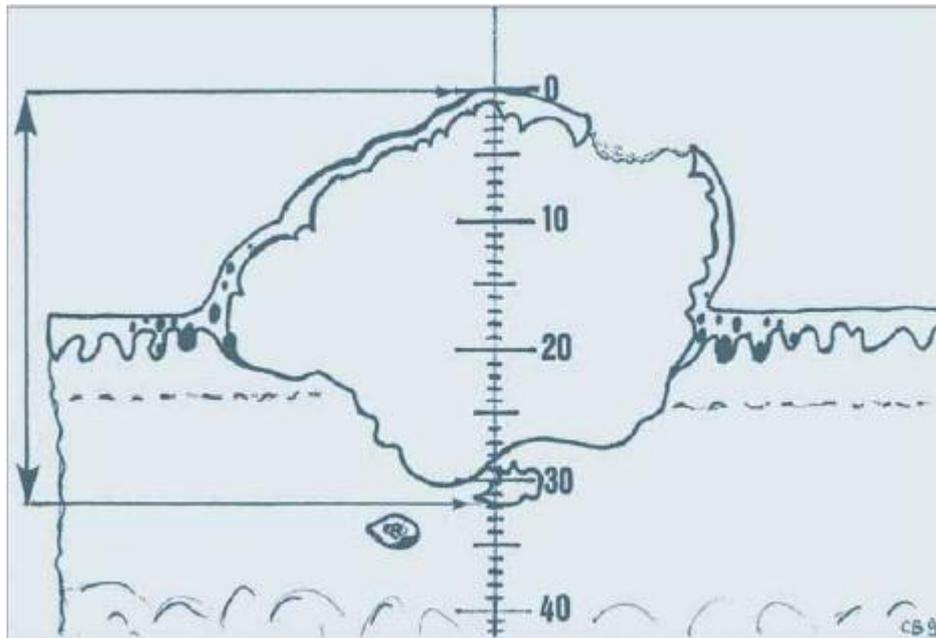
Les critères de malignité architecturaux et cytologiques retrouvés chez nos patients étaient :

- L'envahissement épidermique dans 33 % des cas.
- Le polymorphisme cellulaire dans la moitié des cas avec majoration du type cellulaire fusiforme.
- L'index mitotique élevé: 7,6 mitoses / 10 champs en moyenne.
- La présence d'une ulcération dans 83 % des cas et de l'engainement périnerveux dans 16% des cas.

5 - 3 Etablissement de la classification en fonction des indices de Clark et de Breslow :

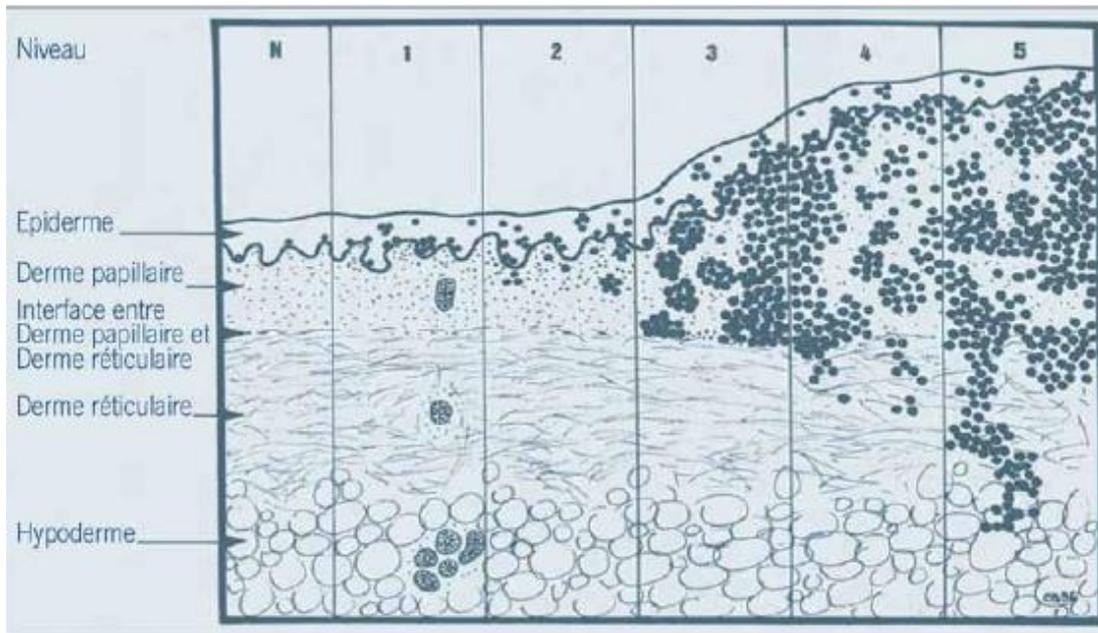
Histologiquement, les mélanomes sont classés selon deux indices : l'indice de Clark et l'indice de Breslow.

- L'indice de Breslow: est la mesure de l'épaisseur maximum (zone la plus épaisse qui ne correspond pas forcément à la zone la plus invasive) de la lésion depuis la couche granuleuse la plus haute située dans l'épiderme (ou depuis le fond d'une ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur. Les embols sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris [72].



**Figure 10 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [56].**

- Le niveau d'invasion ou niveau de CLARK (figure 12): est la détermination du niveau d'invasion tumorale dans les différentes couches de la peau, variant de 1 à 5 selon l'extension croissante en profondeur :



**Figure 11 : schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark et Mihm [56].**

- ◇ Niveau I: correspond à un envahissement épidermique.
- ◇ Niveau II: correspond à un envahissement discontinu du derme papillaire.
- ◇ Niveau III: correspond à un envahissement continu du derme papillaire.
- ◇ Niveau IV: correspond à un envahissement du derme réticulaire.
- ◇ Niveau V: correspond à un envahissement de l'hypoderme.

L'examen histologique des lésions tumorales retrouvées chez nos patients a révélé un indice de Breslow supérieur à 3 mm sur les biopsies communiquées dans tous les cas avec une moyenne de 6,6 mm pour les tumeurs qui ont été exécutées. Le niveau de Clark était III dans 82 % des cas (n=9).

#### 5 - 4 L'analyse immuno-histochimique.

Les antigènes exprimés par les cellules du mélanome sont identifiés par des techniques immuno-histochimiques. Celles-ci sont applicables aux coupes déparaffinées [53, 70, 73, 74] :

a. L'anti-protéine S100 :

La protéine S100 est le marqueur le plus sensible mais non spécifique des tumeurs mélanocytaires. Elle ne permet pas la distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Le marquage est cytoplasmique et nucléaire.

b. Les anticorps anti-mélanomes :

❖ HMB 45.

L'anticorps HMB 45 (anti gp 100) détecte une glycoprotéine des prémélanosomes et marque les cellules de mélanome malin, mais également les mélanocytes activés de certains naevi bénins. Par ailleurs, l'anticorps HMB45 est plus sensible et sa réaction est fréquemment négative dans les mélanomes à cellules fusiformes de type desmoplastique à stroma fibreux. Le marquage est cytoplasmique.

❖ NKIC 3.

N'apporte pas d'avantages par rapport à l'HMB45. Il est positif dans certains carcinomes (sein, poumon, prostate,...) et peut être négatif dans certains mélanomes. Le marquage est cytoplasmique.

❖ Melan A.

L'anti-Melan A (MART-1) ou A103 est un anticorps monoclonal qui marque 80 à 90 % des mélanomes. Le marquage est cytoplasmique et souvent plus homogène que celui de l'HMB45.

❖ KBA62.

L'anticorps monoclonal KBA62 marque les lésions mélaniques bénignes et la plupart des lésions mélaniques malignes. Le marquage est surtout membranaire.

Couplé à la positivité de la PS100 et à la négativité de la cytokératine, le KBA62 est très sensible.

❖ Tyrosinase.

L'anticorps anti-tyrosinase T311 est très sensible (94% des mélanomes). Le marquage cytoplasmique est très hétérogène dans les mélanomes de stade évolué.

❖ MiTF (Facteur de transcription de la microphthalmie).

Le MiTF est une protéine nucléaire impliquée dans le développement des mélanocytes et dans la synthèse de la mélanine. Cet anticorps n'est pas assez sensible ni assez spécifique pour l'utiliser en routine diagnostique. Le marquage est nucléaire.

❖ MAGE.

L'anticorps 57B met en évidence l'expression protéique du gène MAGE-3. Le taux de sa positivité est corrélé au stade de la maladie.

Au total, l'anticorps le plus sensible est l'anti-protéine S100 suivi de

l'antityrosinase (T311), puis de l'anti-Melan A (A103), puis de l'anti-MiTF (D5) et enfin de l'HMB 45 (anti-gp100). Les anticorps les plus spécifiques restent l'HMB45 et l'anti-Melan A.

c- Les autres anticorps :

❖ Vimentine.

La vimentine est positive dans les mélanomes et les naevi. Le marquage est cytoplasmique.

❖ Marqueurs épithéliaux.

La cytokératine est négative en paraffine dans les mélanomes de même que l'EMA. En revanche, des cas de mélanomes faiblement et focalement positifs avec des anticorps dirigés contre la kératine (KL1 ou autre) et l'EMA sur matériel inclus en paraffine ont été rapportés.

❖ Autres marqueurs.

Positifs : le NSE (neuron specific enolase), CD117 (c-Kit), p53.

Négatifs : l'antigène commun leucocytaire ou CD45.

Dans notre travail, l'étude immuno-histochimique a été effectuée dans tous les cas.

Le marquage par l'anti-protéine S100, connue pour sa sensibilité élevée, a été positif dans tous les cas étudiés.

Le marquage par l'HMB 45, qui n'élimine pas le diagnostic du mélanome lorsqu'il est négatif, a été retrouvé dans 66% des cas où il a été réalisé.

#### 5 – 5 La biologie moléculaire.

##### ❖ CGH.

La CGH ou Hybridation Génomique comparative objective les gains et les pertes de chromosomes de la cellule tumorale par rapport à la cellule saine.

Les techniques de CGH permettent de démontrer le caractère particulier du mélanome acro-lentigineux par rapport à d'autres mélanomes.

##### ❖ RT-PCR.

Ces techniques se développent de plus en plus avec des mises au point de sondes de plus en plus spécifiques pour détecter la maladie à des seuils de plus en plus faibles notamment dans le ganglion sentinelle.

##### ❖ Micropuces biologiques à ADN « microarray ».

Permet de tester simultanément un anticorps sur plusieurs tissus tumoraux ou non inclus sous forme de petits fragments dans un seul bloc de paraffine. Ces techniques sont censées permettre d'obtenir un phénotype génétique d'une lésion donnée qui pourrait préciser son profil biologique sous un angle évolutif. On pourrait également évaluer la sensibilité de la lésion à tel ou tel traitement spécifique, la finalité étant de pouvoir lui appliquer une thérapeutique ciblée [70].

#### 5 – 6 Le compte rendu histologique :

Il doit préciser six critères jugés indispensables :

- Le diagnostic de la nature mélanocytaire et de la malignité.
- L'épaisseur maximale en millimètres selon la méthode de Breslow.
- Le niveau d'invasion (niveau de Clark)
- L'état des marges d'exérèse

- Les signes de régression : ils correspondent à la disparition partielle ou totale, locale ou globale des mélanocytes intratumoraux intraépidermiques.
- L'existence ou non d'une ulcération.

Les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent : l'existence d'emboles (Agglomérats de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins, lymphatiques intra et péri-tumoraux), Le neurotropisme, L'activité mitotique, Les atypies marquées, Les localisations satellites (correspond à des îlots tumoraux situés en dehors de la tumeur à n'importe quel niveau d'épaisseur cutanée dans un rayon de moins de 5 cm), Le type cellulaire, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, La croissance verticale ou horizontale, [53, 75, 76].

### III – DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE SELON LE TYPE

#### HISTOGENETIQUE.

##### 1 – Le mélanome acro-lentigineux :

Comporte deux caractéristiques : la présence de mélanocytes à très longs dendrites et celle d'un épiderme hyperpapillomateux et hyperkératosique caractéristiques des extrémités. Comme le mélanome de Dubreuilh et le mélanome à extension superficielle, le mélanome acro-lentigineux évolue en deux phases d'abord horizontale lentigineuse, puis verticale dermique [77-79]. Les mélanocytes ont peu tendance à ascensionner dans l'épiderme mais colonisent volontiers les canaux sudoripares et les accompagnent dans leur trajet dermique plus ou moins profondément. On rencontre peu d'aspects pagétoïdes, mais on peut noter quelques fois la présence de thèques très irrégulières et confluentes [80].

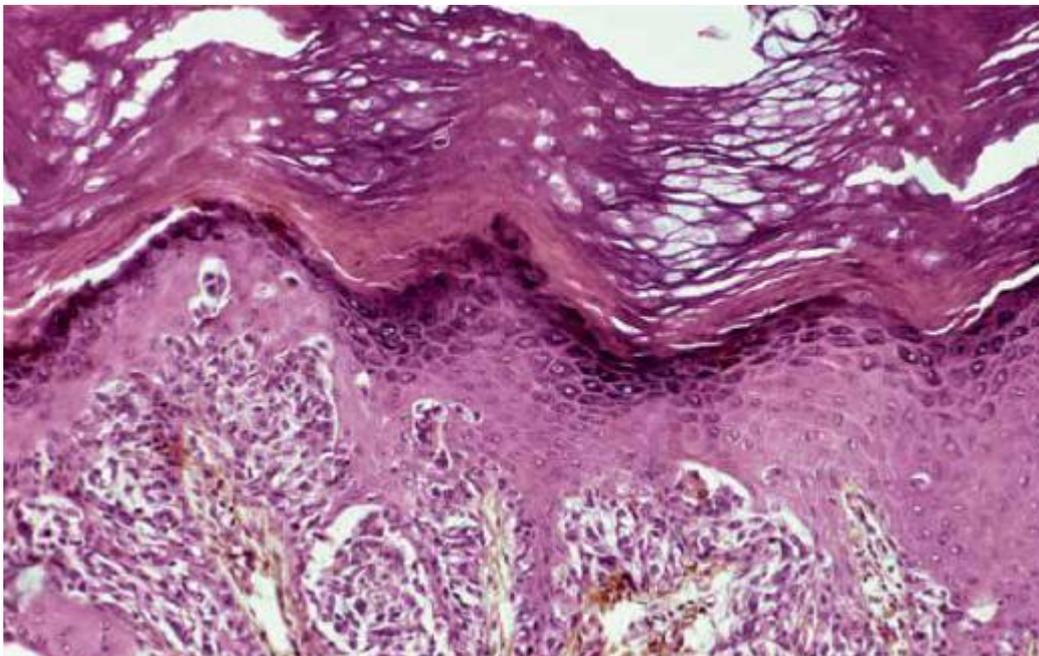


Photo 15: Coupe histologique d'un mélanome acro-lentigineux [56].

## **2- Le mélanome nodulaire.**

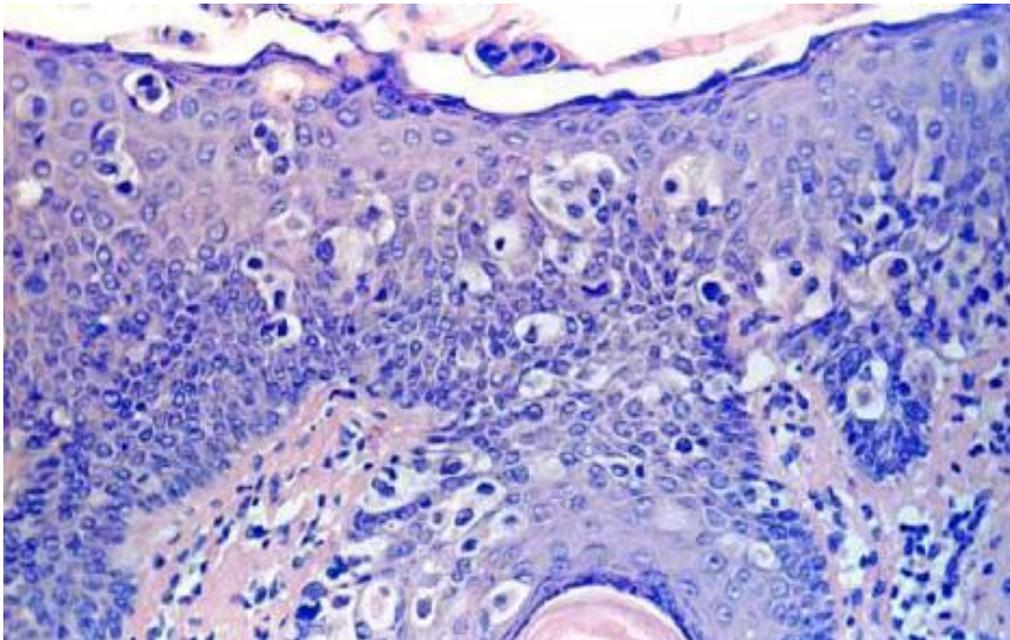
Ce type correspond à la sélection d'emblée d'un clone agressif de cellules mélanocytaires tumorales qui prolifèrent à la jonction dermo-épidermique et envahissent le derme en profondeur, sans phase d'extension horizontale, et donc sans composante épidermique latérale (ou inférieure à 3 crêtes). Les crêtes épidermiques sont allongées en coup d'ongle sur les berges du nodule. La population mélanocytaire est variable, volontiers polyclonale, pigmentée ou achromique, avec une activité mitotique souvent forte. L'ulcération est fréquente [77,78].



**Photo 16 : Coupe histologique d'un mélanome de type nodulaire [56].**

## **3-Mélanome superficiel extensif (SSM) :**

Il correspond à la prolifération tumorale de cellules à cytoplasme clair et abondant. Le noyau est rond ou ovale et le pigment mélanique prend une disposition en poussière. Les cellules se disposent très rapidement en nid, envahissant l'épiderme qui est le plus souvent acanthosique. Après cette phase de croissance horizontale, vient la phase de croissance verticale qui se caractérise par l'envahissement du derme. On note l'existence de phénomène de régression partielle dans ce type de mélanome [77,78].



**Photo 17 : Image montrant l'extension superficielle d'un mélanome de type SSM.**

**Noter la présence de cellules tumorales à cytoplasme clair en intraépidermique.**

**(GX40 COLORATION HES) [56].**

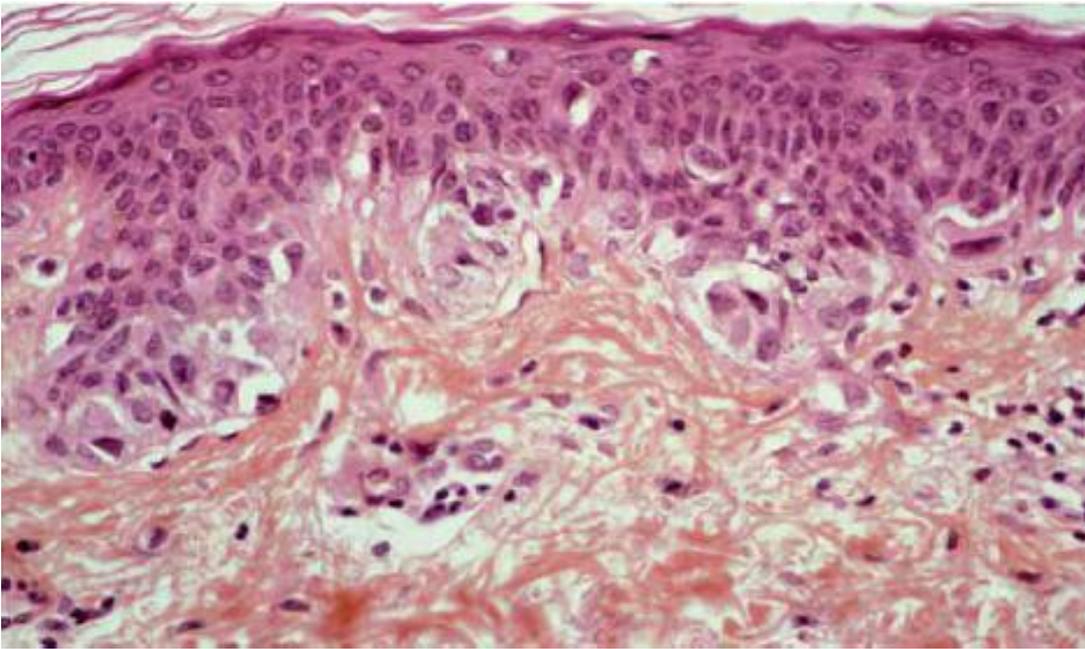
#### **4- Le mélanome de Dubreuilh :**

Ce type de mélanome se caractérise par une phase intra-épidermique très prolongée, et correspond histologiquement à une prolifération mélanocytaire intraépidermique atypique. Les cellules sont localisées le long de la membrane basale, migrant dans les follicules pileux, et ascensionnant peu vers les couches superficielles de l'épiderme.

Un infiltrat inflammatoire souvent dense, comportant des lymphocytes, des macrophages chargés de pigment mélanique est retrouvé dans le derme superficiel.

Une atrophie épidermique et une élastose actinique s'associent à ces lésions [77,78].

En général, les cellules sont pléomorphes dans la phase horizontale, puis deviennent fusiformes dans la phase verticale. Les mitoses sont souvent peu nombreuses.



**Photo 18 : Coupe histologique d'un mélanome de Dubreuilh [56].**

**Types histogénétiques du mélanome acral :**

La forme acro-lentigineuse est la forme histologique la plus rencontrée au niveau du mélanome acral. Le mélanome superficiel extensif et le mélanome de Dubreuilh sont moins fréquents au niveau de cette localisation [56].

**Tableau 4 : Fréquence des différents types histologiques du mélanome acral [81]:**

Type histologique du mélanome acral	Fréquence
Mélanome acral lentigineux	73%
Mélanome nodulaire	19%
Mélanome superficiel extensif	5%
Mélanome de dubreuilh	3%

# CHAPITRE VIII

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

## I- Lésions non mélanocytaires.

Kératoses séborrhéiques : lésions habituellement multiples siégeant sur les zones séborrhéiques du visage et du tronc. L'aspect clinique est celui de lésions jaunâtres, brunes ou franchement noires, à la surface verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques. Le diagnostic différentiel avec un mélanome est habituellement facile, la dermatoscopie permet aisément de redresser le diagnostic dans les cas difficiles.

Carcinome basocellulaire tatoué : il peut prêter à confusion avec un SSM ou avec un mélanome nodulaire. L'aspect perlé de la lésion ou la présence de télangiectasies peuvent orienter le diagnostic. La dermatoscopie peut également s'avérer utile.

Histiocytofibrome pigmenté : lésions nodulaires, strictement intradermiques, pouvant être pigmentées. La palpation de ces lésions qui est assez caractéristique permet en général de redresser le diagnostic.

Hémangiome : il peut prendre une coloration bleutée ou noire lorsqu'il est irrité ou thrombosé. La dermatoscopie est là aussi caractéristique.

Botryomycome : il peut poser un problème diagnostique avec un mélanome nodulaire achromique. [36]

## II- Lésions mélanocytaires.

### Nævus mélanocytaire.

Il ne pose habituellement pas de problème diagnostique. Sa petite taille, ses contours réguliers, la symétrie de sa forme, sa couleur homogène permettent d'évoquer la nature bénigne de cette lésion. Une folliculite sous-nævique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit. Au moindre doute, un examen histologique, après exérèse complète de la lésion, doit être réalisé.

Nævus congénitaux.

Leurs caractéristiques varient selon leur taille. Lorsqu'ils sont inférieurs à 20 cm de diamètre, les nævus congénitaux affichent souvent les caractères cliniques de bénignité des nævus (symétrie, homogénéité de la répartition des couleurs, contours réguliers). En revanche, les nævus géants de plus de 20 cm de diamètre ont souvent une pigmentation irrégulière avec présence de petites macules ou papules dispersées sur leur surface. Leurs contours sont mal limités et on peut même observer l'existence de lésions satellites. Le diagnostic de transformation maligne d'un nævus congénital est le plus souvent difficile, voire impossible cliniquement.

Pseudomélanome de Kornberg et d'Ackerman.

Il s'agit d'un diagnostic histologique difficile lors de la biopsie d'une récurrence pigmentaire après exérèse incomplète d'un nævus mélanocytaire. L'anamnèse aide à redresser le diagnostic.

Nævus bleu.

C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds, sur les fesses ou dans la région sacrococcygienne. Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.

Nævus de Spitz.

Cliniquement d'aspect bénin, cette lésion touche préférentiellement les enfants et les adultes jeunes et survient sur le visage et les membres. Il s'agit d'une lésion nodulaire, de petite taille, inflammatoire, rosée, que son aspect histologique peut faire confondre avec un mélanome nodulaire. L'âge du patient est le principal argument permettant d'évoquer le diagnostic.

### Nævus spilus.

Il s'agit d'une tache café au lait présente à la naissance et qui se couvre progressivement de petits nævus lenticulaires. Bien que bénin et de diagnostic habituellement facile, l'apparition de zones pigmentées irrégulières peut, dans certains cas, faire discuter un mélanome, d'autant que d'exceptionnels mélanomes sur nævus spilus ont été décrits.

### Lentigines.

Le lentigo simple ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques, sauf pour la forme récemment décrite en « tache d'encre ». Cette lésion de couleur noire, à pigmentation irrégulière, prend un aspect réticulaire qui peut faire discuter un mélanome. Son exérèse pour analyse anatomopathologique est indispensable.

### Nævus atypique.

Un nævus est considéré cliniquement atypique lorsque sa taille est supérieure à 5 mm, sa couleur inhomogène avec un fond érythémateux, ses contours irréguliers ou mal limités. L'aspect histologique est parfois, mais pas toujours, celui d'un nævus dysplasique. Ces nævus dysplasiques surviennent sporadiquement ou s'intègrent dans un syndrome du nævus dysplasique. Ils sont parfois indifférenciables d'un mélanome débutant [36].

## **Diagnostic différentiel du mélanome acral.**

- Formes palmo–plantaires :
- La pseudo–chromidrose palmo–plantaire qui est due à des troubles de la transpiration.
- La tinea nigra qui est une mycose pigmentée.
- Le tatouage (goudron).
- L'hématome enkysté dans la couche cornée.
- Panaris mélanique : il peut être confondu avec :

- L'hématome unguéal : Il est recommandé de faire 2 clichés photographiques à 3 semaines d'intervalle. Si la matrice ne se nettoie pas en 6 semaines, il faut faire une biopsie.
- Le panaris infectieux : il peut être noirâtre mais il n'apparaît pas véritablement tumoral et comporte une collection de pus. Un examen cytologique peut être utile.
- Le botriomycome est relativement homogène.
- L'angiome.
- Une onychomycose. [70]

## CHAPITRE IX :

# BILAN DU MELANOME ET CLASSIFICATION

## **A – BILAN DU MELANOME.**

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

– un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 % ; le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit. Le risque de mélanomes multiples est plus élevé chez les malades ayant eu un mélanome à un âge précoce, qui sont atteints de nævi atypiques ou qui ont une histoire familiale documentée de mélanome. Dans ce dernier cas, la proportion de mélanomes multiples varie de 13,8 à 50 % selon les séries

- une récurrence locale, en transit, régionale ou à distance.
- une autre tumeur (liée au mélanome dans la plupart des études épidémiologiques) comme les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés. [82]
- Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche :
  - Les antécédents familiaux et personnels de mélanomes, d'autres cancers cutanés et de lésions naeviques.
  - Les antécédents de coup de soleil sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
  - Les éventuels signes fonctionnels de dissémination.
  - Ensuite, un examen clinique complet qui doit comporter :

– L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou de naevus atypique (éventuellement complétée par une dermoscopie).

- L'évaluation du nombre de naevi et du phototype
- La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.

– Les autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction de l'indice de Breslow. Il s'agit essentiellement de :

Une radiographie du thorax et une échographie abdominale [82]:

Réalisées même dans le mélanome stade I dans le but de la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image fortuite (détection d'anomalie bénigne ou maligne). Mais la valeur de ces examens, en tant qu'imagerie de référence, est discutée et peut déboucher sur des compléments d'exploration invasifs.

Une Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdominale [83]:

Semble être l'examen le plus adapté vu la supériorité de ses performances diagnostiques établie par plusieurs études.

L'imagerie par résonance magnétique [83]:

L'IRM reste le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, osseuses et surtout cérébrales. Cependant, elle n'offre aucun avantage pour la mise en évidence de lésions pulmonaires par rapport à la TDM.

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

L'échographie dite « ganglionnaire » [83, 84]:

L'échographie « dite ganglionnaire » avec une sonde de 7,5 à 10 MHz est plus sensible et spécifique que l'examen clinique. Elle détecte des ganglions pathologiques de 3 à 4 mm pour lesquelles sa sensibilité est estimée à 93 % contre 71 % pour la palpation.

Cette analyse échographique du ganglion peut être discriminante, séparant le ganglion normal simplement hyperplasique, du ganglion métastatique. Le niveau d'expertise du radiologue est donc important.

L'échographie locorégionale ganglionnaire est de plus en plus recommandée dans le bilan initial et le suivi, d'autant que la technique est sans risque et peu coûteuse mais elle ne se substitue pas à la technique du ganglion sentinelle. Son impact est fonction de la fréquence à laquelle il peut raisonnablement être mis en oeuvre, qui dépend-elle même de son coût et de sa disponibilité. On ne sait pas, par exemple, si une échographie ganglionnaire 2 fois par an est plus performante qu'une palpation 4 fois /an.

La cytoponction ganglionnaire [83]:

La cytoponction ganglionnaire pratiquée sur des images découvertes par échographie n'est performante que dans les centres ayant une bonne expérience et n'a, en pratique, de valeur absolue que si elle est positive. Son intérêt reste donc discutable.

Les examens biologiques [83]: Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en dehors des métastases.

La TEP/FDG et TEP/CT : [88,86]

La tomographie par émission de positons au 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) est une technique d'imagerie qui réalise, par un examen unique, le bilan d'extension du corps entier. Grâce à l'activité métabolique glucidique élevée des mélanomes malins, elle permet une bonne discrimination entre tissu tumoral et tissus normaux. A noter que le cerveau, le coeur, les voies urinaires et les muscles peuvent montrer de manière physiologique une captation élevée du FDG ce qui conduit parfois à une interprétation faussement positive de la TEP. Il en est de même dans certains états inflammatoires ou infectieux. Le risque de faux négatifs peut se rencontrer lors de métastases qui sont trop petites pour la résolution spatiale de la caméra et de lésions cachées par une activité métabolique cérébrale ou une excrétion urinaire normale. Ainsi, la TEP est plus sensible et plus exacte que les examens radiologiques conventionnels pour la détection des métastases à distance sauf pour les métastases cérébrales (IRM supérieure) ou pulmonaires (tomodensitométrie supérieure). Néanmoins, cet examen n'a pas de place pour le diagnostic des micrométastases ganglionnaires.

La performance du TEP/FDG est actuellement améliorée par l'utilisation combinant de la tomodensitométrie (TEP/CT) permettant de préciser le caractère pathologique des fixations repérées par la TEP/FDG et la localisation des métastases.

**BILAN INITIAL DU MELANOME SELON LES SOR [83]:****Stade I AJCC****Standards**

Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques).

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

**Stades IIA et IIB (NO clinique)****Standards**

Examen clinique complet.

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

**Options**

- Échographie locorégionale de la zone de drainage,
- Les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appels.

**Stades IIC et III AJCC****Standards**

Examen clinique complet

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

**Options**

- Échographie locorégionale de la zone de drainage,
- TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale,
- TEP-FDG pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC).

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'une radiographie thoracique, une échographie abdominale ainsi qu'une TDM thoraco-abdominopelvienne. L'échographie ganglionnaire a été réalisée chez 3 patients.

## **B – CLASSIFICATIONS : [85, 86, 87]**

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

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui prend en compte l'épaisseur, l'index mitotique, l'ulcération de la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M)

Elle permet une classification normalisée pratique et reproductible permettant une évaluation de l'extension de la maladie avec pour but la formulation d'un pronostic précis et une meilleur codification des indications du traitement, cette classification permet en outre de classer les patients en trois groupes distincts selon l'évolution de leur maladie :

- Stade I-II : mélanome localisé ;
- Stade III : mélanome localement avancé ;
- Stade IV : mélanome métastatique.

## 1- Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération) : paramètre T

L'épaisseur de la tumeur donne une indication sur le degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic. On utilise pour ce faire l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur comprise entre les cellules superficielles de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde.

L'ulcération, en surface du mélanome est également un important facteur pronostic. Il s'agit de la destruction de l'épiderme en regard du mélanome, cette ulcération est visible au microscope, ou parfois à l'œil nu, lorsque le mélanome saigne par exemple.

**Tableau 5 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre T**

Classification T	Indice de Breslow	Ulcération/mitoses
T1	≤ 1 mm	a : sans ulcération, mitose < 1 b : avec ulcération ou mitose > 1
T2	1,01 - 2,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 - 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération

## 2- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases « en transit » : paramètre N

Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du mélanome primitif et se disséminer ailleurs. Les ganglions lymphatiques, situés à proximité de l'endroit où le mélanome est apparu, peuvent alors être touchés. Les cellules cancéreuses qui circulent entre le mélanome primitif et les ganglions lymphatiques les plus proches peuvent y former de nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées appelées métastases en transit, et correspondent à une lésion d'au moins 0,05mm séparée de la tumeur primitive par du derme sain et situées à plus de 0,3mm de la tumeur primitive.

Les micrométastases sont diagnostiquées par recherche du ganglion sentinelle ou après lymphadénectomie élective, alors que les macrométastases sont définies comme des métastases ganglionnaires cliniquement détectables, confirmées par cytoponction ou lymphadénectomie.

**Tableau 6 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre N**

Classification N	Nombre de ganglions envahis	Taille des métastases
N1	0	
N2	1 ganglion	a : micrométastase b : macrométastase
N3	2-3 ganglions	a : micrométastases b : macrométastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans atteinte ganglionnaire
N4	> 4 ganglions métastatiques	combinaisons de métastases en transit ou satellites et de métastases ganglionnaires

### 3- La présence ou non de métastases à distance : paramètre M

Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases à distance. Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un mélanome sont le poumon, la peau, le foie et le cerveau.

**Tableau 7 : classification TNM de l'AJCC 7ème édition, paramètre M**

Classification M	Localisation des métastases	Taux LDH sérique
M0	Pas de métastase	
M1a	Cutanés à distance Sous cutanés Ganglionnaires	normal
M1b	Pulmonaires	normal
M1c	toute autre métastases viscérales ou à distance	normal élevé

Au terme de cette classification, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une stadification anatomique permettant de bien codifier la prise en charge et évaluer le pronostic :

**Tableau 8 : les stades évolutifs du mélanome selon l'AJCC 7ème édition**

<u>Stade 1</u>	<u>Mélanome localisé (N0M0) à faible risque évolutif</u>
1A	T1a
1B	T1b ou T2a
<u>Stade 2</u>	<u>Mélanome localisé (N0M0) avec risque de rechute</u>
2A	T2b ou T3a
2B	T3b ou T4a
2C	T4b
<u>Stade 3</u>	<u>Mélanome avec atteinte ganglionnaire régionale (N+M0)</u>
3A	N1a ou N2a (mélanome non ulcéré T1-T4b) N1a ou N2a (mélanome ulcéré T1-T4a) N1b ou N2b (mélanome non ulcéré T1-T4a)
3B	N2c (mélanome ulcéré ou non T1-T4a/b) N1b ou N2b (mélanome ulcéré T1-T4b)
3C	N3 (mélanome ulcéré ou non)
<u>Stade 4</u>	<u>Mélanome avec métastases au-delà du 1er relais ganglionnaire régional</u> <u>(M+)</u>

La 7ème version de la classification AJCC du mélanome a apporté quelques modifications par rapport à la version précédente (2001), ces modifications sont jugées efficaces, en particulier pour la classification des mélanomes minces selon une étude cohorte. Ces modifications sont schématisées dans le tableau suivant :

**Tableau 9 : les modifications apportées lors de la 7ème version de la classification de l'AJCC du mélanome**

	6ème édition(2001)	7ème édition(2009)
La tumeur primitive	Pour les mélanomes pT1 : Niveau de Clark.	Pour les mélanomes pT1 : Evaluation de nombre de mitoses.
Les ganglions régionaux	-le seuil de détection de métastases ganglionnaires : Envahissement supérieur a 0,2mm. -pas de notion de métastases en transit.	- le seuil de détection des métastases ganglionnaires : Tout envahissement détecté sur coloration standard HES ou en immunohistochimie. -la notion de «métastase en transit».
Les métastases à distance	Aucune modification n'a été enregistrée en terme de classification	

Dans notre série les cas de mélanomes acral étaient dans 50 % aux stades III ou IV. La fréquence de la présence de métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic pourrait être expliquée par :

- La négligence du patient de sa lésion surtout qu'elle ne s'accompagne pas de symptomatologie douloureuse.
- Les contraintes financières qui empêchent la population démunie de consulter.
- La localisation relativement « cachée » de la lésion au niveau plantaire.

# CHAPITRE X

# EVOLUTION ET PRONOSTIC

## I – EVOLUTION :

Le risque évolutif du mélanome cutané est la survenue de métastases. Le taux de survie, tous types de mélanomes confondus, à 5 et 10 ans, varie de 74 à 86 % selon les études.

L'évolution peut se faire soit vers une récurrence locorégionale, soit vers la constitution de métastases viscérales qui ne suivent pas forcément une récurrence locorégionale. Dans 18 à 27 %, les premières métastases sont viscérales [83].

Les localisations des premières métastases à distance sont :

- Pulmonaires (34 à 44 %).
- Cérébrales ou atteinte du système nerveux central (17 à 22 %).
- Hépatiques (7 à 14 %).
- Osseuses (7 à 8 %).

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des moyens de traitement efficaces. Au-delà de ce stade, les chances d'avoir un traitement curatif sont presque nulles, d'où l'intérêt d'un suivi pour les malades opérés pour un mélanome primitif. Les délais et fréquences de survenue d'une première métastase sont corrélés à l'indice de Breslow. La survenue d'une métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la possibilité de décès est maximum entre la deuxième et la troisième année post-opératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives. Au total, les métastases tardives peuvent survenir au-delà de 10 ans. A l'échelon individuel, on est incapable de prédire fiablement l'évolution car on a constaté qu'il y a des tumeurs minces qui ont donné des métastases et des tumeurs épaisses qui n'ont pas métastasé.

Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est surtout lié au nombre de ganglions atteints et on distingue trois sous-populations :

- Un ganglion envahi.
- Deux à quatre ganglions envahis.

- Plus de quatre ganglions.

En fonction de ces sous-populations, la survie à 5 ans est entre 14 à 79 %.

Au cours du stade métastatique, ce pronostic est sombre avec un taux de survie d'environ 8 % à 5 ans et d'environ 5 % à 10 ans, avec une médiane de survie de 6 à 9 mois. Cette survie est plus longue avec les métastases cutanées et ganglionnaires qu'avec les métastases viscérales [83].

## **II – PRONOSTIC :**

Le pronostic du mélanome est redoutable. Comme déjà cité, son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyens thérapeutiques disponibles. La nécessité de prédire le profil comportemental évolutif de ces cancers se révèle ainsi important.

Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés ; certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. En gros, il s'agit de paramètres cliniques, histologiques et biologiques ou moléculaires.

Récemment, l'introduction de la notion du ganglion sentinelle dans les nouvelles classifications a mieux clarifié le pronostic.

### **A- Critères histologiques :**

1- Au cours du stade local.

1-1 ; Critères principaux : [91, 92, 93].

a. L'indice de Breslow.

L'épaisseur tumorale selon Breslow est la mesure de l'épaisseur maximum de la lésion depuis les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique jusqu'à la base de la tumeur y compris les localisations satellites. C'est un facteur indépendant, prédictif du risque de métastases ganglionnaires régionales [89], de récurrence précoce [90] et de décès (voir tableau 10); en effet, il existe une corrélation

linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie dans les mélanomes de moins de 6mm, au-delà, cette progression du risque relatif de décès n'augmente pas de façon linéaire. En outre, ce paramètre perd de crédibilité en cas de métastases régionales ou viscérales.

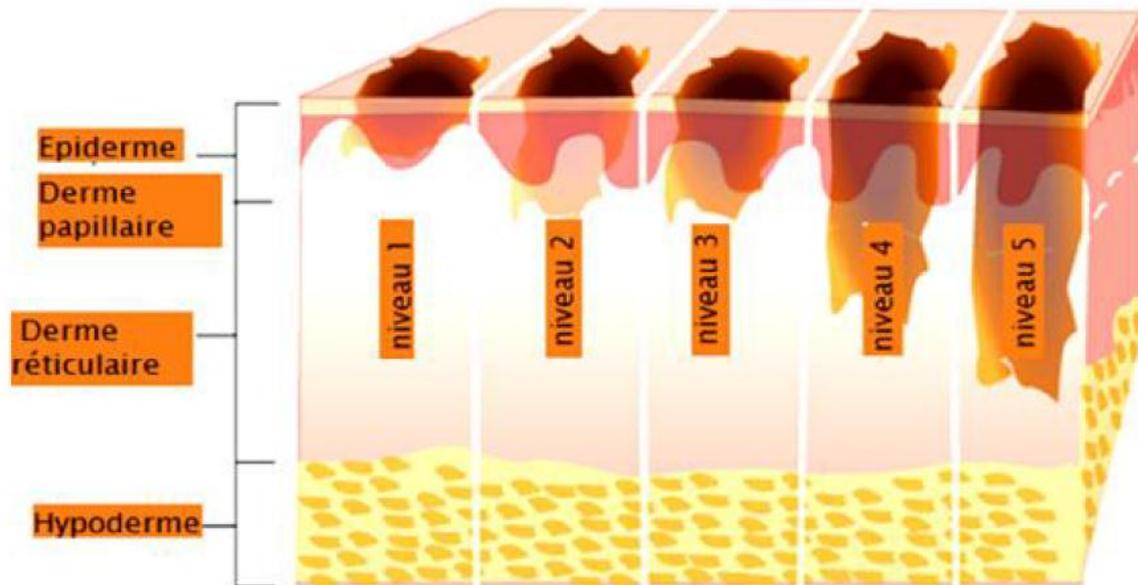
**Tableau 10: Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local [91].**

Indice de Breslow (IB)	Survie à 5ans	Survie à 10ans
< 1 mm	95%	61%
1,1 < IB < 2	84%	74%
2,1 < IB < 4	68%	57%
> 4mm	56%	44%

**b. Niveau d'invasion selon Clark :**

Il permet d'évaluer le pronostic du mélanome en fonction du niveau d'invasion du derme. Cinq niveaux sont distingués :

- Niveau 1 : Mélanome intra-épidermique (mélanome « in situ »)
- Niveau 2 : Invasion partielle du derme papillaire (DP) sans atteindre l'interface DP/DR (derme réticulaire)
- Niveau 3 : Comblement du derme papillaire ou appui des cellules sur l'interface DP-DR.
- Niveau 4 : Infiltration du derme réticulaire
- Niveau 5 : Invasion de la graisse hypodermique



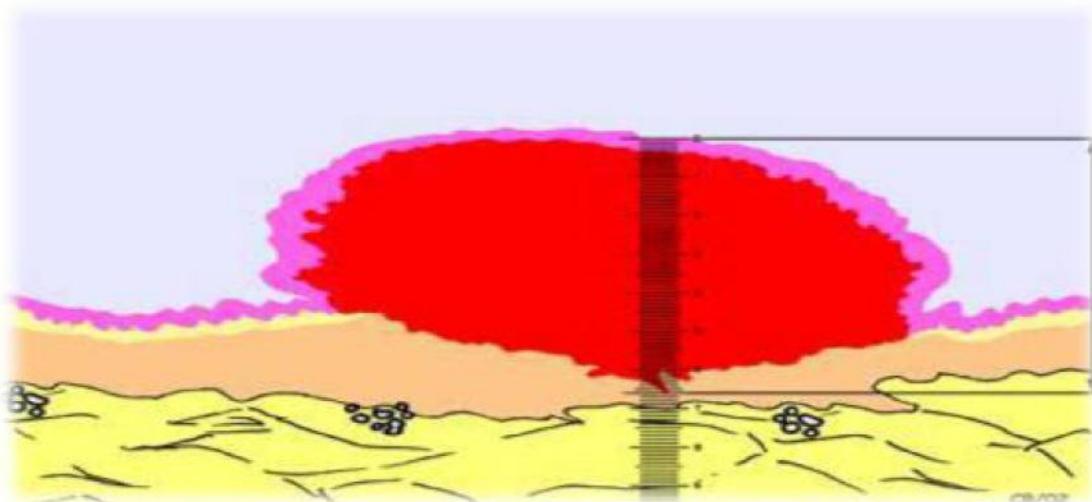
**Figure 12 : niveaux de Clark [92]**

**b. Epaisseur maximale selon Breslow :**

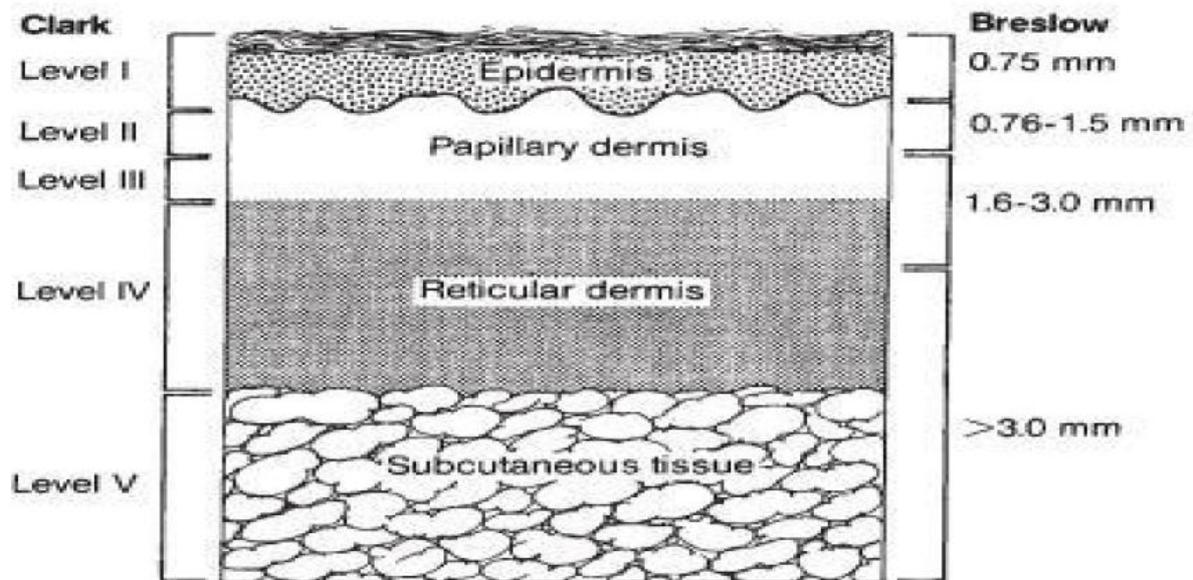
Sur coupe histologique colorée standard avec un micromètre oculaire étalonné, elle correspond à l'épaisseur tumorale maximale : mesure verticale depuis la couche granuleuse épidermique la plus superficielle jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde.

Mesurée depuis le fond de l'ulcération en cas de mélanome ulcéré.

Mesurée depuis le fond de l'ulcération en cas de mélanome ulcéré.



**Figure 13 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [93]**



**Figure 14 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow [93]**

c. ulcération :

Corrélée à l'épaisseur et l'activité mitotique. Se définit par une interruption microscopique plus ou moins étendue de l'épiderme par la tumeur.

d. régression :

Se définit par la disparition spontanée totale ou focale des mélanocytes tumoraux dans le derme et/ou l'hypo et /ou l'épiderme. Elle sous-estime le pronostic réel.

e. phase de croissance :

Horizontale et verticale. Permet de distinguer parmi les mélanomes superficiels et minces ceux qui sont de bon pronostic (en phase horizontale) et ceux qui sont de mauvais pronostic (en phase verticale)

1-2. Critères accessoires :Le type tumoral [70] :

Les mélanomes de Dubreuilh ont un meilleur pronostic (80 % de survie à 10 ans) que ceux à extension superficielle (70 %) et que les formes nodulaires (50 %).

Pour ces deux derniers, il est à noter toutefois qu'à épaisseur égale le pronostic est le même.

L'invasion vasculaire [94] :

Considérée par plusieurs auteurs comme facteur pronostic indépendant. Elle diminue la survie avec un risque de métastases qui est évalué à 74 % contre 22 % pour les patients n'ayant pas d'invasion vasculaire. Ce paramètre serait plutôt prédictif pour un mélanome épais de plus de 4mm.

L'index mitotique [94,96] :

Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'index mitotique des tumeurs, la plus utilisée en routine clinique est l'évaluation du nombre de mitoses par 10 champs au fort grossissement (mitoses/10 HPF). Cette méthode pose cependant un problème de reproductibilité, parce que les champs d'un microscope n'ont pas de valeur universellement définie. Il est donc préférable de définir le nombre de mitoses par mm<sup>2</sup>. La valeur-seuil étant défini comme < 1 mitose/mm<sup>2</sup>.

Certaines études ont montré le rôle d'un index mitotique élevé dans la diminution du taux de survie à 5 ans : 98,4% en absence de mitoses versus 63% lorsque l'index mitotique dépasse 6.

Les lymphocytes infiltrants les tumeurs [94, 97, 98]:

Plusieurs études ont suggéré que la présence de lymphocytes infiltrant le mélanome est considérée comme un facteur de bon pronostic. Le taux de survie en présence de ce stroma réaction est 3 fois meilleur qu'en son absence.

### Localisations satellites/ en transit [99]:

Elles réalisent des clones cellulaires capables de vivre indépendamment de la tumeur primaire. Elles sont ainsi assimilées à des formes agressives ; en effet, plusieurs études ont montré leur rôle dans la diminution du taux de survie à 5ans et dans l'augmentation du taux de récurrences.

## **2 – Au cours du stade régional :**

### a. Statut ganglionnaire et ganglion sentinelle [100]:

L'atteinte ganglionnaire attribue au pronostic une valeur très péjorative avec une survie de 16 à 69 % à 5 ans. Par ailleurs, il existe une différence significative entre les statuts micro-métastatique et macro-métastatique en termes de pronostic qui est relativement meilleur en cas de micro-métastases.

Actuellement, le statut du ganglion sentinelle occupe une place particulière dans l'évaluation du risque évolutif du mélanome. Sa positivité ou non est significativement corrélée au risque de rechutes et à la survie :

- Le taux de rechutes est de l'ordre de 10 à 11 % si GS est positif, et de 2 à 4 % si GS est négatif.
- Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 92 % pour les patients ayant un GS négatif, contre 67 % pour ceux ayant un GS positif.

### b. Nombre des ganglions [101]:

Une fois qu'on détecte une micro-métastase dans un ganglion sentinelle, le nombre des ganglions doit être précisé car il est considéré comme un facteur pronostic.

### c. Ulcération [102]:

Déjà décrite au stade local, elle est aussi considérée comme facteur pronostic au stade régional.

**Tableau 11: taux de survie des stades régionaux du mélanome.**

	III A	III B	III C
Ta : non ulcéré	N1a N2a 67%	N1b N2b 54%	N3 28%
Tb : ulcéré		N1a N2a 52%	N1b N2b N3 24%

T : tumeur ; N : ganglion.

#### La rupture capsulaire ganglionnaire :

Plusieurs auteurs la considèrent comme facteur de mauvais pronostic.

## **B – Critères cliniques :**

### **1. Age du malade [103]:**

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen selon différentes études de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. Ainsi, les patients de moins de 65 ans ont un taux de survie à 10ans de 88,4%, contre 81,8% pour les patients de plus de 65ans.

### **2. Sexe [105, 106, 107, 108, 109, 110]:**

Les taux d'incidence du mélanome sont environ 60% plus élevés chez les hommes que chez les femmes, alors que les taux de mortalité sont plus du double. La grande différenciation de mortalité reflète un stade plus précoce du diagnostic et une meilleure survie spécifique chez les femmes que chez les hommes. Les disparités sexuelles dans la survie au mélanome, qui ont également été observées en Europe et en Australie, [106,107] reflètent en partie une situation plus défavorable (par ex.

tumeurs épaisses, ulcération) et un âge plus avancé au moment du diagnostic chez les hommes avec des femmes. Cependant, le sexe est un prédicteur de survie indépendant des facteurs clinico-pathologiques pour des raisons qui subsistent [108]. Bien que l'on pense que les influences hormonales jouent un rôle, la survie est plus élevée et la progression de la maladie moins probable chez les femmes, quel que soit leur statut ménopausique. [109], [110]

### **3. Topographie [95]:**

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

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

### **4. Site des métastases à distance :**

Les métastases ayant des métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires ont un pronostic relativement bon par rapport à ceux ayant des métastases dans d'autres sites. Ceux ayant des métastases pulmonaires ont un pronostic intermédiaire. Enfin, les autres localisations viscérales ont un plus mauvais pronostic par rapport aux précédentes [104].

Tous ces critères cliniques sont étroitement liés à un paramètre histologique prédominant, l'indice de Breslow.

## **C – Facteurs biologiques :**

Leur rôle dans le pronostic ne cesse de s'accroître ces dernières années.

Ils sont considérés comme des marqueurs biologiques de la progression du mélanome, et on distingue trois groupes : les métabolites liés à la mélanogenèse et à ses précurseurs, les antigènes non spécifiques et spécifiques associés au mélanome, enfin, les molécules adhésives : cytokines, protéines de l'inflammation ainsi que des enzymes. Les principaux marqueurs sont :

### **1– Lacticodéhydrogénases [94, 111]:**

C'est un ensemble d'enzymes sériques dont l'augmentation dans le sang signifie l'existence de métastases viscérales. Ils sont considérés comme le facteur biologique indépendant le plus puissant qui est reconnu mondialement.

### **2– Antigènes associés au mélanome [112]:**

Ce sont principalement la protéine PS 100 et la melanoma-Inhibiting Activity (MIA) :

La protéine S100 (PS-100) : sa concentration sérique est souvent corrélée à la survie des patients et au stade de la maladie.

Le melanoma inhibiting activity (MIA) est un nouveau marqueur sérique peu étudié jusqu'à présent. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé.

### **3– Protéine C réactive [120]:**

Un taux élevé du CRP prédit une diminution de la survie au cours du stade IV ainsi qu'une résistance à l'immunothérapie à base d'interleukine-2.

#### **4- Métabolites et précurseurs de la mélanogenèse: le 5-S-cystéinyldopa.**

L'élévation de ses concentrations sériques précéderait l'apparition clinique des métastases et leur détection par les méthodes conventionnelles (imagerie). Certains auteurs lui attribuent une valeur pronostique.

#### **5- Marqueurs moléculaires de croissance et dissémination tumorale [114]:**

Seule la protéine KI67, les cyclines A, la protéine P16 et la protéine P53 ont une valeur pronostique indépendante de l'épaisseur tumorale.

Récemment, la positivité de l'ARNm de la tyrosinase est considérée comme facteur de mauvais pronostic pour les malades de stade IV.

##### Pronostic du mélanome acral [115] :

Les facteurs pronostiques associés au mélanome acral sont : l'ulcération, l'âge avancé, le sexe masculin, la race, les stades III et IV, l'absence de réponse inflammatoire de l'hôte et l'index mitotique élevé [116, 117]. Dans notre série, tous ces facteurs ont été retrouvés ce qui explique le taux de mortalité élevé : 27,3%chez nos patients.

Le mélanome acral se caractérise par un pronostic encore plus péjoratif que celui des autres localisations. Selon plusieurs auteurs, ce pronostic est du à :

- Sa survenue à un âge plus avancé. L'âge étant lui-même un facteur de mauvais pronostic.
- Sa localisation relativement « cachée » qui laisse évoluer la tumeur à un stade très avancé.
- Les particularités histologiques de cette localisation. En effet, plusieurs auteurs suggèrent que le mélanome se propage à travers l'épithélium des canaux excréteurs des glandes sudoripares [3]. Ainsi, la richesse des régions palmo-plantaires en ces glandes pourrait expliquer la rapidité d'extension locale de cette tumeur.

- La prédominance du type histologique acro-lentigineux qui se caractérise, par ses facteurs histologiques de mauvais pronostic (Breslow élevé, fréquence des ulcérations et de la régression, taux diminué des TILs, index mitotique élevé) [35,118]. Pour certains auteurs, le pronostic de ce type histologique ne diffère pas de celui des autres types. [119]

**CHAPITRE XI :**  
**TRAITEMENT – SURVEILLANCE**

## A- TRAITEMENT DU MELANOME :

### I- les moyens thérapeutiques :

#### 1- traitement chirurgical:

##### 1-1- exérèse chirurgicale: [23, 124]

Le premier temps consiste en une biopsie-exérèse complète avec une marge limitée dans un but diagnostique et histopronostique, Une fois cette exérèse initiale faite et le diagnostic de mélanome malin confirmé histologiquement, on procédera à une reprise chirurgicale ou exérèse élargie, en fonction des données histologiques, afin d'éliminer les éventuelles micrométastases tégumentaires juxta-tumorales.

Idéalement, cette reprise se fera dans la troisième semaine après la biopsie-exérèse, sans dépasser 2 mois, tout en respectant des marges de sécurité latérales 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 d'éliminer d'éventuelles micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance.

La détermination de la marge d'exérèse latérale se fait en fonction de l'indice de Breslow. L'exérèse en profondeur doit emporter l'ensemble du tissu sous-cutané.

Le respect de l'aponévrose n'aggrave pas le pronostic et est donc indiqué sauf si son exérèse simplifie la dissection et permet de garantir l'ablation de la totalité des lymphatiques sous-jacents à la lésion.

Pour une tumeur au doigt, à l'orteil ou à l'ongle, on suggère souvent l'amputation à l'articulation la plus près pour des raisons de sécurité.

**Tableau 12 : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network)  
sur marges d'exérèses du mélanome. [23]**

Indice de Breslow (mm)	Les marges d'exérèse latérales (cm)	Les marges d'exérèse profondes
In situ	0,5-1	Les marges d'exérèse profondes emportent tout l'hypoderme dans tous les cas
<1	1	
1,01-2	1-2	
2,01-4	2	
>4	2-3	

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

1-2 le curage ganglionnaire : [123]

La prise en charge chirurgicale d'une adénopathie suspecte peut se faire selon 2 méthodes :

- deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire,
- un temps opératoire : adénectomie avec examen extemporané, puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire.

Selon la localisation de la lésion primitive et de la présence de ganglion palpable dans son territoire de drainage, sera indiqué un des curages suivants :

- Le curage inguino-crural : Il emporte l'aponévrose fémorale superficielle et la crosse de la veine saphène interne avec tout le tissu cellulo-ganglionnaire en avant des vaisseaux fémoraux. Il peut être complété, si nécessaire, le long des vaisseaux iliaques externes après section de l'arcade crurale ou par une seconde voie d'abord rétro péritonéale. Il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur associé en l'absence d'adénopathie visible au scanner ou de ganglion palpable en per opératoire (ganglion de Cloquet).

- Le curage axillaire : Il emporte les ganglions des niveaux I, II et III de Berg en avant des vaisseaux axillaires et en particulier les ganglions situés le long de la ligne axillaire postérieure, au niveau de la partie inférieure de la paroi thoracique, et le long du nerf thoracique long. Il doit respecter si possible le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal ainsi que les muscles pectoraux.
- Le curage cervical : Il est fonctionnel, emportant les différents groupes ganglionnaires du cou. L'évidement est bilatéral si la lésion est médiane. Pour les mélanomes de l'oreille et de la région temporale, on peut être amené à réaliser un curage cervical associé à une parotidectomie superficielle conservatrice du nerf facial.

### 1-3. le mode de réparation de la perte de substance : [125, 126, 127]

Se fait habituellement dans le même temps que l'exérèse. La reconstruction est établie selon les principes généraux de reconstruction, la cicatrisation dirigée, suture, greffes de peau, lambeaux locaux et les volets de microchirurgie peuvent être utilisés selon la taille, localisation et la composition de la perte de substance, de l'âge du patient et l'état général du patient.

Dans une étude prospective sur la reconstruction après l'exérèse du mélanome de la nuque et de la face chez 42 patients, Une échelle ordinale a été utilisée pour évaluer plusieurs critères de l'issue de reconstruction (douleur, les démangeaisons, la couleur, la cicatrisation, la raideur, l'épaisseur et l'irrégularité) et une échelle visuelle analogique (EVA) a été utilisée pour évaluer la perception de l'apparence et la satisfaction du patient. L'auteur de cette étude a conclu que le degré de déficience émotionnelle après la reconstruction d'un mélanome de la face ou du cou est corrélé avec la perception de l'apparence du patient est plus important du point de vue du patient. D'autre part selon la présente étude, les lambeaux sont les méthodes préférées de la reconstruction, tandis que les greffes de peau sont les moins favorisés.

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

#### 1-4. Chirurgie des métastases : [128]

Le traitement chirurgical ne se conçoit que pour des cas précis où l'acte chirurgical doit apporter un gain en termes 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.

## **2- traitement adjuvant :**

### 2-1. Immunothérapie [129]

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

-l'Anti-PD-1 et PD-L1 : La voie de PD-1 est un médiateur clé immuno-inhibitrice de l'épuisement des lymphocytes T, le blocage de cette voie peut conduire à une activation des cellules T et leur expansion avec des fonctions effectrices améliorées et il est commercialisé sous le nom Pembrolizumab.

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

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

2-2. La Thérapie ciblée : l'avenir des traitements anti-mélanome [130, 131, 132, 133, 134]

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

- L'inhibiteur de BRAF commercialisé en deux produits : Vemurafenib qui est un inhibiteur sélectif de la kinase BRAF approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2011, a démontré une amélioration de la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de métastase avancée, son indication est limitée aux patients avec une mutation BRAF V600E démontrée par un test approuvé.

Malgré ces résultats positifs, une résistance acquise apparait assez rapidement après 2 à 18 mois de traitement.

Les mécanismes de résistance à ce composé sont actuellement en cours d'étude et il a déjà été montré que la résistance ne serait pas due à l'apparition de mutation secondaire de la kinase BRAF comme cela a été montré pour l'imatinib.

Il a également été avancé que la résistance pourrait être liée à l'activation de PDGFR $\beta$  et NRAS en amont de BRAF, de l'activation d'isoformes alternatives de BRAF ou de l'activation de MEK en aval de BRAF par la mutation de la cystéine en

position 121 par une sérine (C121S). la compréhension de cette résistance constitue un pré-requis indispensable à l'amélioration et la mise en place clinique de ces thérapies ciblées.

Le deuxième produit commercialisé est Dabrafenib qui est un inhibiteur sélectif de BRAF, c'est une petite molécule disponible oralement et qui a été approuvée par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013, il a montré une amélioration de la survie sans progression en le comparant à la chimiothérapie.

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

### 2-3. Chimiothérapie : [135, 136]

La chimiothérapie est réservée au mélanome de mauvais pronostic (stade IV). Un grand nombre d'agents de chimiothérapie classique a été essayé sans résultats sur le mélanome métastatique. Parmi les substances testées, les analogues du platine (cisplatine et carboplatine) entraînent moins de 10 % de réponses objectives et les agents ciblant les microtubules (vinca alcaloïdes et les taxanes) font partie des polychimiothérapies.

Les agents alkylants tels que la dacarbazine ou le temozolomide sont les composés actuellement les plus utilisés malgré un bénéfice très limité pour les patients.

## 2-4. La radiothérapie :

### ❖ Radiothérapie adjuvante :

Elle permet de réduire le taux de récurrence locale. L'impact est observé chez les patients qui ont une maladie régionale à haut risque mais sans preuve évidente dans la littérature. Aucune étude randomisée n'en a confirmé l'intérêt. Les indications sont discutées en concertation multidisciplinaire surtout en cas d'atteinte ganglionnaire ou de marges limites dans la chirurgie des mélanomes de la sphère ORL et les métastases satellites. Le mélanome a toujours été considéré comme radiorésistant. Pour pallier à cet effet, la radiothérapie hypofractionnée a été développée mais n'a pas montré de supériorité par rapport aux schémas classiques. La technique utilisée pour irradier le lit tumoral est souvent un faisceau direct aux électrons avec un bolus pour bien couvrir la dose à la peau. Le volume est celui de la cicatrice avec 3 cm de marges et une marge de PTV de 5mm est rajoutée pour pallier aux problèmes de positionnement. La dose est de 54 Gy en 27 fractions ou 30 Gy en 5 fractions. L'irradiation des ganglions doit inclure toute l'aire ganglionnaire avec des marges de 7 mm. La dose est la même que celle du lit tumoral.

### ❖ Radiothérapie des métastases :

Métastases cérébrales : La radiothérapie de tout le cerveau est le traitement standard des métastases multiples des mélanomes à la dose de 30 Gy en 10 fractions.

Pour la métastase unique ou en cas d'oligométastases du cerveau, un complément d'irradiation administré par stéréotaxie a permis d'augmenter le contrôle de la maladie.

Métastases osseuses : La radiothérapie des sites osseux douloureux améliore la qualité de vie dans 70 à 80% des cas. La dose peut être 8 Gy en une fraction ou 30 Gy en 10 fractions.

### 2-5. La vaccination : [137]

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

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

### 2-6. Les Traitements en cours d'évaluation : [129]

- pour la thérapie ciblée : utilisation de la thérapie de combinaison des Inhibiteurs de la transduction du signal, y compris P13K (phosphoinositide-3 kinase) et Akt inhibiteurs (protéine kinase B), CDK (kinases cycline-dépendantes).

- Les agents anti-angiogéniques : Les données précliniques suggèrent que la production accrue de facteur endothéliale vasculaire de croissance peut être impliquée dans la résistance aux inhibiteurs de BRAF.

- une thérapie ciblée pour les populations spécifiques du mélanome : dans les sous-groupes des mélanomes, des mutations activatrices peuvent se produire dans NRAS (15% -20%) et c-KIT (28% -39%) pour les mélanomes acraux et CDK4 (<5%) pour les mélanomes des muqueuses. Des médicaments mis au point pour cibler les voies activées par ces mutations et qui sont actuellement en essais cliniques.

## II- les indications thérapeutiques : [103, 129]

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

**Tableau 13 : traitement standard du mélanome en fonction du stade. [103]**

Stade	Traitement standard
Stade 0	Exérèse
Stade I	Exérèse +/- curage
Stade II	Exérèse +/- curage
Stade III opérable	Exérèse +/- curage
	Immunothérapie
Stade III inopérable, stade IV, mélanome récurrent	Inhibiteurs de transduction du signal
	Chimiothérapie
	Traitement palliatif (radiothérapie)

### 1- Traitement du mélanome stade 0 (in situ) :

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

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

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

## **2- Traitement du mélanome stade I :**

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

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

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

## **3- Traitement du mélanome stade II :**

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

## **4- Traitement du mélanome opérable stade III :**

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

Concernant le curage ganglionnaire, le mélanome à ce stade a déjà atteint les ganglions lymphatiques régionaux alors que le traitement chirurgical du mélanome de stade III selon l'American cancer society nécessite généralement une large excision de la tumeur primaire avec curage ganglionnaire. Concernant le traitement adjuvant, des essais thérapeutiques prospectifs multicentriques randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose (interféron alpha-2b et de l'interféron pégylé) est approuvé pour le traitement adjuvant des patients à risque élevé de rechute et qui peuvent améliorer la survie sans récurrence mais n'a pas d'impact sur la survie globale.

### **5- stade III inopérable, stade 4, mélanome récurrent :**

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%. 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.

### **III- complications du traitement : [138]**

#### **1- les complications de la chirurgie :**

Les résultats d'une étude nationale organisée par les dermatologues français indiquent que le taux de complications à la suite d'exérèses chirurgicales est de l'ordre de 5%. Dans la très grande majorité des cas, les complications rapportées par cette étude ont été bénignes. Les complications bénignes les plus fréquentes sont les malaises vagues au moment de l'intervention (qui se résout spontanément) et les saignements de la plaie opératoire dans les suites de l'intervention, notamment chez les personnes qui sont déjà sous traitements anti-coagulants. Comme dans toute chirurgie, il existe un risque d'infection post-opératoire, bénigne dans la majorité des cas.

Pour les interventions de lambeaux et de chirurgie, un suivi particulier est souvent organisé avec la reprise du pansement par le dermatologue en général dans les 3 à 4 premiers jours qui suivent l'intervention.

#### **2- les complications du curage ganglionnaire :**

Les complications possibles de la chirurgie ganglionnaire sont (infection, lymphangite) et en particulier :

##### ❖ Lymphocèle :

Il s'agit d'une collection de lymphe au niveau de la zone de curage et parfois d'exérèse, souvent asymptomatique, le traitement de première intention est une

compression par bande élastique localisée et si la lymphocèle devient symptomatique (douleurs, signes de compression) alors une ponction évacuatrice peut être réalisée.

❖ Lymphoedème chronique

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

En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route. Chez les patients qui font plus de deux épisodes de lymphangite dans l'année, une antibiothérapie prophylactique est envisagée.

Sa prévention comporte la kinésithérapie (drainage lymphatique) et la compression médicale par bandes et manchons.

❖ Lymphorrhée

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

❖ Les complications tardives :

L'érysipèle est une complication tardive fréquente, nécessitant un repos prolongé, mais dans la majorité des cas, une hospitalisation avec antibiothérapie.

Les douleurs neuropathiques résiduelles : ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints. Traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine)

### **3- Complications du traitement adjuvant :**

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs et hématologiques. Sous fotemustine, une toxicité hématologique retardée peut survenir, pouvant toucher les trois lignées.

Les effets indésirables de l'interféron alpha sont en général plus importants en début de traitement, mais très variables d'un patient à l'autre.

### **4-Effets indésirables liés à la radiothérapie :**

Ce sont les complications habituelles de la radiothérapie (érythème cutané plus ou moins intense, etc.). Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants :

- ❖ L'étendue de la région à traiter,
- ❖ La topographie (configuration) de la région à traiter,
- ❖ La dose totale qui sera délivrée,
- ❖ Le mode d'administration (fractionnement).

Le traitement est soigneusement planifié et administré de façon à réduire le plus possible les complications et les effets secondaires.

**Tableau 14 : les principaux effets indésirables de l'immuno et chimiothérapie et la conduite à tenir [138]**

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

**B – SURVEILLANCE DES PATIENTS APRES TRAITEMENT :**

La surveillance des patients ayant développé un mélanome a pour objectif la détection la plus précoce possible d'un nouveau mélanome ou d'éventuelles récurrences locorégionales et à distance permettant de mettre en place les mesures thérapeutiques adéquates et rentables.

En revanche, si la surveillance régulière facilite la détection précoce des deuxièmes mélanomes, aucune étude n'a pu préciser si cette découverte précoce était due à l'éducation des patients, au protocole de surveillance lui-même ou à d'autres facteurs. Par ailleurs, la déduction que cette découverte conduira à un traitement plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée, et les résultats thérapeutiques actuels des mélanomes métastatiques sont très modestes. Ce qui pousse certains auteurs à considérer la recherche acharnée de ces métastases coûteuse et sans intérêt.

Compte tenu de ces données, les tests de surveillance se limitent en pratique à l'examen clinique. Les autres examens (radiographie du thorax, échographie ganglionnaire ou viscérale, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique nucléaire) ne sont réalisés qu'en cas de point d'appel clinique et ne sont par ailleurs performants que s'ils sont faits fréquemment (du fait de la croissance rapide des métastases).

De nombreuses propositions et réunions de consensus ont été faites dans divers pays. Leurs conclusions, bien que parfois divergentes, sont toutefois consensuelles sur les principales recommandations.

❖ L'ESMO (ou la Société Médicale Européenne d'Oncologie) propose une surveillance clinique tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six à douze mois pendant cinq ans pour un mélanome avec un indice de Breslow de moins de 1,5 mm et jusqu'à 10 ans pour un indice de Breslow de plus de 1,5mm.

Le groupe suisse mélanome lémanique propose un rythme de surveillance explicité par le tableau suivant :

### Fréquence des contrôles cliniques.

#### --Mélanome primaire : stade I et II.

Années à partir du diagnostic	Breslow < 1mm	Breslow ≥ 1mm
1	6 mois	3 mois
2	12 mois	3 mois
3	12 mois	4 mois
4	12 mois	4 mois
5	12 mois	6 mois
Et suivantes «à vie »	6-12 mois	6 - 12 mois

#### --Dès stade III.

Années à partir du diagnostic	Fréquence des contrôles
1	3 mois.
2	3 mois
3	3 mois
4	6 mois
5	6 mois
Et suivantes	6 - 12 mois

### Contrôles radiologiques.

#### --Stades I et II

Breslow < 1 mm	➔ Aucun examen
Breslow ≥ 1 mm et < 4 mm	➔ Pas de CT-scan thoraco-abdominal sauf si bilan initial pathologique
Breslow ≥ 4 mm	➔ CT-scan cérébro-thoraco-abdominal 1x / 6 mois

#### --Dès stade III: TDM cérébro-thoraco-abdominal

Années à partir du diagnostic	Fréquence des contrôles
1	6 mois.
2	6 mois.
3	6 mois.
Et suivantes	12 mois.

- La société allemande de dermatologie recommande une échographie abdominale, une radiographie pulmonaire, et des analyses sanguines complètes, à savoir : la vitesse de sédimentation, la fonction rénale, les phosphatases alcalines, les transaminases, la glutaryl–glutamyl transférase et la LDH, en plus de la protéine S100.
- Les Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané préconisent pour le suivi des patients traités pour un mélanome non métastasé (stades I, IIA, IIB, IIC de l’AJCCvii) :
- De stade I : un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie, une éducation du patient à l’auto–examen et aucun examen complémentaire en dehors des signes d’appel (accord professionnel).
- De stade IIA et IIB : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au–delà, une éducation du patient à l’autoexamen et, si besoin, une échographie loco–régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois (accord professionnel), mais aucun examen d’imagerie complémentaire n’est recommandé en dehors de signes d’appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant (décision au cas par cas).
- De stades IIC et III : un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au–delà, une éducation du patient à l’auto–examen et, si besoin, une échographie loco–régionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois (accord professionnel) ; des examens d’imagerie complémentaire (TEP–FDG, TDM abdomino–pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance (leur fréquence est à adapter au cas par cas).

## **CHAPITRE XII:**

### **PREVENTION DU MELANOME. [167–172]**

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

## 1 – La prévention primaire du mélanome.

Elle vise à diminuer l'incidence de la maladie en agissant sur ses facteurs de risque.

### 1 – 1. Prévention primaire et soleil.

Les radiations ultraviolettes sont le seul facteur d'environnement impliqué dans la carcinogenèse du mélanome. Par ailleurs, elles sont incriminées dans la survenue des deux tiers de ce cancer. Ainsi la prévention du mélanome passe essentiellement par la réduction de l'exposition au soleil et aux ultraviolets artificiels utilisés dans les bancs solaires. En fait, il ne s'agit pas seulement d'une éviction des coups de soleil et du bronzage mais aussi d'une diminution de l'exposition totale au soleil, qu'elle soit intentionnelle ou non intentionnelle, au cours des activités quotidiennes et professionnelles. Cette prévention est basée sur :

- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil. A noter que la fiabilité de cette protection dépend du tissu, de la texture, de l'épaisseur et de la couleur.
- L'éviction des heures d'ensoleillement intense, ce qui implique une protection pendant les périodes estivales allant de fin mai au début septembre, ainsi qu'entre 12h et 16h de la journée.
- L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra-violets A et B, d'indice de protection élevé (FPS 30 au minimum), en quantité suffisante, avec renouvellement toutes les 2 heures. Cependant, le rôle de ces produits dans cette protection est encore discuté. Des études récentes suggèrent qu'ils ont un rôle

dans la diminution d'apparition des nævus, mais leur action préventive vis-à-vis du mélanome n'est pas prouvée. En plus, leur action protectrice contre les coups de soleil et retardatrice de l'érythème solaire peut encourager à des expositions plus prolongées avec augmentation des risques de mélano-carcinogénèse. Ils doivent donc être utilisés uniquement comme un moyen complémentaire à la protection vestimentaire.

### 1 - 2. Prévention primaire et nævus.

L'exérèse prophylactique des lésions naeviques est sans intérêt. Par contre, l'exérèse systématique d'un nævus congénital de grande taille semble justifiable puisque le risque de dégénérescence peut aller jusqu'à 12%. Mais, celle-ci n'est pas toujours faisable du fait de la perte esthétique majeure et l'association à des anomalies complexes du système mélanocytaire, d'autant plus que les méthodes curatives de ces nævus n'ont pas fait preuve d'efficacité.

## 2 - La prévention secondaire du mélanome.

Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité de la maladie en posant le diagnostic à un stade précoce. Ce diagnostic précoce impose une action de surveillance qui se divise en deux catégories :

### 2 - 1. Dépistage de masse :

L'objectif de ce dépistage est de guetter les premières manifestations de la lésion mélanique, notamment l'apparition d' :

- Une tache noire ou brun foncé, irrégulière, polychrome, de plus de 6 mm de diamètre.
- Un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant.
- Un nævus dont l'aspect est très différent des autres nævus du patient, d'autant plus que ce nævus sera apparu ou modifié récemment.

- En pratique, les outils sémiologiques les plus utilisés sont la règle d' « ABCDE » et le signe du « vilain petit canard ».

### 2 - 2. La surveillance du sujet à risque :

Le screening de toutes les populations à risque est le vrai challenge dans la prévention secondaire du mélanome. Toutefois, la définition de cette population est excessivement difficile. Des méta-analyses de Gandini et al. ont permis d'identifier les caractéristiques génétiques ou phénotypiques pour lesquels le risque de développer le mélanome est  $\geq 2$  :

- La présence de nævus atypiques ( $n \geq 2$ , RR = 2,6).
- Plus de 40 lésions mélanocytaires ou nævus communs (le risque étant d'autant plus élevé que le nombre de nævus est grand).
- Les antécédents personnels de mélanome (RR = 4,3).
- Les cheveux roux (RR = 3,6), ou blonds (RR = 2,0).
- Les antécédents de brûlures solaires du 2<sup>e</sup> degré (dans l'enfance, RR = 2,2).
- des éphélides nombreuses (RR = 2,1).
- Le phototype I (RR = 2,1).
- La peau de couleur claire (RR = 2,1).
- Les antécédents familiaux de mélanome.

La surveillance de cette population à risque suppose une fréquence suffisante, c'est-à-dire au moins quatre fois par an. Cependant, et pour des raisons économiques, tous les sujets ne peuvent pas être vus par un médecin tous les trois mois. Il nous faut donc enseigner l'auto-surveillance à la majorité et sélectionner les sujets qui nécessitent le plus une surveillance médicale. Il s'agit des sujets à haut risque, qui ont de plus des difficultés à s'auto-surveiller pour des raisons intellectuelles ou sociales, ou un grand nombre de nævus atypiques rendant difficile le repérage d'un éventuel mélanome.

L'efficacité de l'auto-examen a été démontrée dans plusieurs études ; sa pratique est statistiquement associée à un dépistage plus précoce des mélanomes ayant un indice de Breslow  $< 1$  mm et permet de réduire le risque de mélanome métastasé; Ainsi il a été préconisé par les recommandations écossaises, néozélandaises, australiennes et américaines.

Ceci dit, l'auto-examen est associé à plusieurs difficultés notamment la mémoire visuelle des lésions entre deux examens de la peau. Grob suggère de faciliter l'autosurveillance par un support iconographique, mais cette méthode n'a malheureusement pas été évaluée.

A noter que l'efficacité de cet examen sera dépendante du degré de motivation des patients, et limitée par la difficulté d'examiner certaines régions de ses propres téguments, comme les fesses, le cuir chevelu, les régions rétroauriculaires Etc.

### **3 – Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du mélanome :**

- La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite :
- Des campagnes d'éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire :
- Elles permettent un accroissement significatif de la connaissance du risque dans la population bénéficiant de l'information sans aucun effet sur les comportements de protection soleil (effet du mode vestimentaire sur lequel aucune influence ne peut être exercée).
- Des campagnes de sensibilisation au mélanome et d'incitation au diagnostic précoce :
- Plusieurs études ont montré que le nombre de sujets ayant recours à un médecin pour identifier une lésion mélanocytaire suspecte est supérieur dans les populations ayant reçu une éducation à l'autodiagnostic du mélanome (21% versus 11%,  $p < 0,001$ ).

- La formation des professionnels de santé :

Le rôle du médecin est déterminant dans la sensibilisation des patients à la prévention primaire et l'identification du mélanome. Il doit avoir une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes. Des campagnes d'information auprès du milieu médical sont donc nécessaires ; elles permettent une augmentation significative du nombre des mélanomes diagnostiqués, avec une nette diminution de l'épaisseur des mélanomes identifiés.

Des ressources doivent être mobilisées pour pérenniser l'efficacité de ces campagnes car même si elles permettent d'augmenter la détection des mélanomes et/ou de modifier le comportement des populations en matière de photoprotection, leurs résultats ne se maintiennent pas dans le temps.

**CONCLUSION**  
**ET**  
**PERSPECTIVES**

Au terme de notre étude, on rapporte au mélanome acral les particularités suivantes :

- La fréquence de la notion de traumatisme.
- Le site d'atteinte élective plantaire.
- La prédominance des formes nodulaires ainsi que des facteurs histologiques de mauvais pronostic.
- Un diagnostic tardif du mélanome acral; seul 40% des patients sont au stade local au moment du diagnostic.

Les conclusions des séries ayant étudié le mélanome acral et de notre série actuelle révèlent que cette entité est redoutable vu qu'elle comporte plusieurs facteurs de mauvais pronostic. Seules les mesures préventives ainsi que la prise en charge diagnostique et thérapeutique adéquates et précoces pourraient améliorer son pronostic.

Il est probable qu'au cours des prochaines années on ira vers une caractérisation beaucoup plus personnalisée et presque «au cas par cas» du mélanome acral, et ce pour la mise en place de thérapeutiques ciblées basées sur le type d'anomalie biologique « moléculaire » en cause dans chaque type de tumeur. Le pathologiste y jouera un rôle primordial par la confirmation du diagnostic en se basant sur des outils classiques comme l'histologie et l'immunohistochimie, par l'analyse « microarray » des produits d'expression d'oncogènes mais aussi par le conditionnement et la conservation des tissus tumoraux pour l'analyse moléculaire destinée actuellement à la recherche et dont la place en pratique courante est susceptible d'évoluer rapidement.

# RESUME

## RESUME

Le mélanome cutané dans sa localisation acrale représente 3 à 15% de tous les mélanomes cutanés. Au Maroc, cette localisation est la plus fréquente.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques du mélanome acral à travers une étude rétrospective portant sur 11 cas dont les prélèvements avaient été adressés au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès de 2014 à 2019.

L'âge moyen de nos patients est de 65 ans, avec une légère prédominance masculine. La notion de traumatisme est retrouvée chez presque la moitié de nos patients. La localisation plantaire est de loin la plus fréquente.

Sur plan anatomo-pathologique, la forme nodulaire et ulcérée est retrouvée dans la plupart des cas, avec un indice de breslow de 4,6 mm en moyenne et le niveau de Clark III est retrouvé dans la majorité des cas.

Le diagnostic à un stade tardif (stade III ou IV) intéresse 45,5% des cas. 82% de nos patients ont reçu un traitement chirurgical. Le suivi des patients est d'une durée moyenne de 33 mois.

Cette étude, montre une fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic clinique et histologique.

## ABSTRACT

Cutaneous melanoma in its acral location represents 3 to 15% of all cutaneous melanomas. In Morocco, this location is the most frequent.

The objective of our work is to study the clinical, anatomopathological, therapeutic and prognostic aspects of acral melanoma through a retrospective study on 11 cases whose samples had been sent to the pathological anatomy and cytology laboratory of the hospital Moulay Ismail military service in Meknes from 2014 to 2019.

The average age of our patients is 65, with a slight male predominance. The notion of trauma is found in almost half of our patients. Plantar localization is by far the most frequent.

Pathologically, the nodular and ulcerated form is found in most cases, with a breslow index of 4.6 mm on average and the level of Clark III is found in the majority of cases.

The diagnosis at a late stage (stage III or IV) concerns 45.5% of the cases. 82% of our patients received surgical treatment. Patient follow-up lasts an average of 33 months.

This study shows a high frequency of factors of poor clinical and histological prognosis.

## ملخص :

يشكل الورم الميلانيني الطرفي من 3 إلى 15% من جميع الأورام الميلانينية الجلدية، و يعد هذا النوع الأكثر انتشارا في المغرب

الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة سريرية، تشريحية، علاجية وتكهنية للورم الطرفي وذلك من خلال ست حالات تم إرسال عيناتها إلى مختبر التشريح وعلم الخلايا المرضية في المستشفى

العسكري مولاي إسماعيل في مكناس من 2014 إلى 2019

متوسط عمر المرضى هو 65 سنة، مع هيمنة طفيف من الذكور، تعرض ما يقارب النصف منهم لإصابة سابقة في مكان الورم. وتعد بطون الأقدام أكثر المواقع تعرضا للورم.

الشكل العقيدي المقترح متواجد في معظم الحالات مع متوسط مؤشر برسلو يعادل 4.6 كما أن مستوى كلارك الثالث وجد في معظم الحالات

تم التشخيص في دراستنا في 45.5% من الحالات في مرحلة متأخرة : المرحلة الثالثة أو الرابعة؛ وتلقى 82% من المرضى علاجا جراحيا مع مراقبة لمدة متوسطها 33 شهرا

تظهر هذه الدراسة تردد عالي لعوامل سوء التشخيص السريري والنسيجي

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Registre des photos du service d'anatomie et de cytologie pathologiques à l'hôpital Militaire Moulay Ismail. Meknès
- [2] Lipsker D, Cribier B. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130: 140–145
- [3] CHRANG-SHI LIN, WEN-JEN WANG, CHU-KWAN WONG. Acral Melanoma. *International Journal of dermatology*. 1990, 29: 107–12.
- [4] C. Prost, M.Heller, S.Fraitag. *Histologie moléculaire de l'épiderme*. CD-ROM, INTER-MEDE, 2001.
- [5] Structure de la peau. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:85–48
- [6] [www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG59](http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG59)
- [7] [http:// belorient.42stores.com/pub/.schema\\_peau\\_m.jpg](http://belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg)
- [8] Grosshans S. Malformations congénitales de la peau. *Encycl Méd Chir, Dermatologie* (1999), 98-765-A-10, 10 p.
- [9] Campagne de dosage de l'Hydroquinone dans les produits cosmétiques. Direction générale de la santé Service de protection de la consommation de Genève. Rapport annuel 2003.
- [10] L.Meunier. Photoprotection (interne et externe). *Encycl Méd Chir, Dermatologie* (2008), 98-944-A-10
- [11] K zinelabidine. *Cancers cutanés : étude prospective à propos de 103 cas*. Thèse 2008
- [12] N B Séguin, N Soufir. *Cancérologie fondamentale. Cancers cutanés*. Edition John Libbey 2005. P: 270–275.
- [13] Boris C. Bastian, Mohammed Kashani-Sabet, Henning Hamm, Tony Godfrey et al. Gene Amplifications Characterize Acral Melanoma and Permit the Detection of Occult Tumor Cells in the Surrounding Skin. *CANCER RESEARCH* 60, 1968–1973, April 1, 2000

- [14] Larcen CJ. Clearing up the p16INK4a-p14/p19ARF imbroglio? *Bull Cancer* 2001; 88: 1055–8.
- [15] Rubinfeld B, Robbins P, El Gamil M, Albert I, Porfiri E, Polakis P. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. *Science* 1997; 275: 1790–2.
- [16] Stretch JR, Gatter KC, Ralfkiaer E, Lane DP, Harris AL. Expression of mutant p53 in melanoma. *Cancer Res* 1991; 51: 5976–9.
- [17] Soengas MS, Capodici P, Polsky D, et al. Inactivation of the apoptosis effector APAF 1 in malignant melanoma. *Nature* 2001; 409: 207–11
- [18] Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, et al. Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol* 1996; 149:883–93.
- [19] Guldberg P, Thor Straten P, Birck A, Ahrenkiel V, Kirkin AF, Zeuthen J. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. *Cancer Res* 1997; 57: 3660–3.
- [20] Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003; 33: 19–20.
- [21] Kennedy C, ter Hurne, J, Berkhout M et al. Melanocortin 1 Receptor MC1R gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 294–300.
- [22] Atsuko Ashida, Minoru Takata, Hiroshi Murata, Kenji Kido and Toshiaki Saida. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int. J. Cancer*: 124, 862–868 (2009)
- [23] Comodo-Navarro AN<sup>1</sup>, Fernandes M<sup>1</sup>, Barcelos D<sup>1</sup>, Carapeto FCL<sup>1</sup>, Guimarães DP<sup>1</sup>, de Sousa Moraes L<sup>2</sup>, Cerutti J<sup>2</sup>, Iwamura ESM<sup>1</sup>, Landman G<sup>1</sup>. Intratumor Heterogeneity of KIT Gene Mutations in Acral Lentiginous Melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2019 Jul 29.

- [24] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1380–1399.
- [25] Institut National du Cancer. *Epidémiologie des cancers de la peau* disponible sur le site <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie> (page consultée le 02/2020), (avec source : *Les cancers en France*, édition 2017).
- [26] Rebecca L. Siegel, MPH<sup>1</sup>; Kimberly D. Miller, MPH<sup>2</sup>; Ahmedin Jemal, DVM, PhD<sup>3</sup>. *Cancer Statistics, 2017*. *CA CANCER J CLIN* 2017;67:7–30
- [27] Chartin M. Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique. Thèse de doctorat d'université. Toulouse: Université de Toulouse, 2011, p. 18–22
- [28] International agency for research on cancer. World Health Organisation Morocco (source : globocan 2018) disponible sur le site <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-factsheets.pdf> (page consultée en 02/2020)
- [29] Zouhair K, El Ouazzani D, Lazrak S, Azzouzi S, Lakhdar H. Mélanome cutané à Casa Blanca: à propos de 82 cas. *NouvDermatol* 2004 ; 23 : 346–349
- [30] The Office for National Statistics on request UK. July 2013, disponible sur : (<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=cancer+registra> on s) (page consultée le 02/2020)
- [31] WHO. World Health Organisation. *Cancer today*. [en ligne]. Site disponible sur: <http://gco.iarc.fr>. (Page consultée le 02/2020)

- [32] ANGELA C. HUTCHESON, JOSEPH W. MCGOWAN IV JOHN C. MAIZE JR. JOEL COOK. Multiple Primary Acral Melanomas in African-Americans: A Case Series and Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2007;33:1-10
- [33] J R Stalkup, I F Orengo, Rajani Katta, Controversies in Acral Lentiginous Melanoma. *Dermatol Surg* 2002;28:1051-1059
- [34] A.Ouadie. Mélanome à Oujda : à propos de six observations. Rabat : Université Mohammed V. 2006
- [35] A. Phan, S. Touzet,\* S. Dalle, S. Ronger-Savle´, B. Balme and L. Thomas. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp311-318
- [36] C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. *Encyclopédie médicochirurgicale* 2007. 98-595-A-10
- [37] Lin CS, Wang WJ, Wong CK Acral melanoma. A clinicopathologic study of 28 patients. *Int J Dermatol.* 1990 Mar;29(2):107-12.
- [38] PT Fortin, AA Freiberg, R Rees, VK Sondak and TM Johnson. Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77:1396-1403.
- [39] C.KUCHELMEISTER, G.SCHAUMBURG-LEVER AND C.GARBE. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 275±280.
- [40] Fervers B, Négrier S, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF et al. Edition John Libbey Eurotext ;FNCLCC, Mélanome cutané. 6SOR 1998.
- [41] BC Barnes, HF Seigler, TS Saxby, MS Kocher and JM Harrelson. Melanoma of the foot. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:892-898.
- [42] Antonella Tosti, C. Ralph Daniel, Richard K. Scher. Onychologie diagnostic, traitement, chirurgie. Elsevier Masson 2007. P :221.

- [43] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28–44.
- [44] Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):1968–74.
- [45] Becher OJ, Souweidane M, Lavi E, Kramer K, Lis E, Marghoob AA, Khakoo Y. Large congenital melanotic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jan–Feb;26(1):79–82
- [46] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2040–59.
- [47] Newton Bishop JA, Bishop DT. The genetics of susceptibility to cutaneous melanoma. *Drugs Today* 2005;41(3):193–203.
- [48] Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Melanoma in Xeroderma pigmentosum: 12 cases. *Ann Dermatol Vénéréol* 2001;128(4):503–6.
- [49] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45–60.
- [50] Scrivner D, Oxenhandler RW, Lopez M, Perez–Mesa C. Plantar lentiginous melanomas. *Cancer* 1987;60:2502
- [51] Green A, McCredie M, MacKie R et al (1999) A case–control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 10:21–25
- [52] P.KASKEL, P.KIND, S.SANDER, R.U.PETER AND G.KRAϩ HN Trauma and melanoma formation: a true association? *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 749±753

- [53] Haute Autorité de santé – Service évaluation médico-économique et santé publique Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. – Octobre 2006
- [54] Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004 Dec 8;292(22):2771–6.
- [55] Gachon-Buffet J. Analyse du processus diagnostique vis-à-vis d'une lésion pigmentée en pratique dermatologique quotidienne [thèse de médecine]. Marseille: université de la Méditerranée –Faculté de Médecine; 2004.
- [56] L. MAROT, B. WEYNAND. FORMES ANATOMOCLINIQUES : CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES MELANOMES. Louvain médical. 2007 ; 126, 6 : 201–209
- [57] British Journal of Dermatology 1999; 141: 628–632. Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management C.C.BANFIELD AND R.P.R.DAWBER
- [58] Haute Autorité de santé. DERMATOSCOPIE [DERMOSCOPIE] POUR SURVEILLANCE CUTANÉE. Service évaluation des actes professionnels . novembre 2007.
- [59] R.-P. BRAUN, H. RABINOVITZ, M. OLIVIERO, A.-W. KOPF, J.-H. SAURAT , L. THOMA S.Dermatoscopie des lésions pigmentées. Ann Dermatol Venereol .2002;129:187–202
- [60] M de Troya-Martín,a N Blázquez-Sánchez,a I Fernández-Canedo,a M Frieyro-EliceGUI,a R Fñez-LiéBana,b and F Rivas-Ruiz. Dermoscopic Study of Cutaneous Malignant Melanoma: Descriptive Analysis of 45 Cases. Actas Dermosifiliogr. 2008;99:44–53
- [61] Masaru TANAKA. Dermatoscopy. Journal of Dermatology 2006; 33: 513–517

- [62] Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):679–93
- [63] Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al.: The CASH (color,architecture, symmetry,and homogeneity) algorithm for dermoscopy,*J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:45–52.
- [64] Stanganelli I, Serafini M, Bucchi L. A cancerregistry assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000;200(1):11–6.
- [65] Giorgio Annessi, Riccardo Bono, Francesca Sampogna, Tullio Faraggiana, Damiano Abeni. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions. *J AM ACAD DERMATOI* . 2007. 56 (5) : 759–767.
- [66] Davide Altamura; Emma Altobelli et al. Dermoscopic Patterns of Acral Melanocytic Nevi and Melanomas in a White Population in Central Italy. *Arch Dermatol.* 2006;142:1123–1128.
- [67] Toshiaki Saida; Atsushi Miyazaki; Significance of Dermoscopic Patterns in Detecting Malignant Melanoma on Acral Volar Skin. *Arch Dermatol.* 2004;140:1233– 1238.
- [68]A. Lavie, C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.–J. Grob, R. Legré, G. Magalon. Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 1–13.
- [69] Delaunay MM. Diagnostic et suivi du mélanome cutané. *Rev Prat* 2004 ; 54 (11) : 1193–1201.
- [70] Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8–21

- [71] S TADIPARTHI, S PANCHANI, A IQBAL Biopsy for malignant melanoma - are we following the guidelines? *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 322-325
- [72] Whitaker DK, Sinclair W. Guideline on the management of melanoma. *S Afr Med J* 2004;94(8 Pt 3):699-707
- [73] Négrier S, Fervers B, Bailly Christiane. A propos de recommandations sur la prise en charge de patients atteints de mélanome. *Presse Med* 2000 ; 29 : 1295- 1298.
- [74] British Association of Dermatologists, U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology* 2002, 146, 7-17
- [75] Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 2009 Jan-Feb;27(1):53-74.
- [76] Anna Batistatou, Martin G. Cook, Daniela Massi. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. *Virchows Arch* (2009) 454:505-511
- [77] Iris Zalaudek, Gerardo Ferrara, Giuseppe Argenziano, Vincenzo Ruocco, H. Peter Soyer. *Diagnosis and Treatment of Cutaneous Melanoma: A Practical Guide. Dermatology for clinicians.* 2003, January . 20-33
- [78] Bruce R Smoller. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Modern Pathology* (2006) 19, S34-S40
- [79] Roy King, Robert N, Paul B Googe and Martin C Mihm. Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. *Modern Pathology* (2005) 18, 1397-1401
- [80] Ivan R Bristow and Katharine Acland. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature. *Journal of Foot and Ankle Research* 2008, 1:11.

- [81] Yi-Ju Chen, Chun-Ying Wu, Jung-Ta Chen, Jui-Lung Shen, Chien-chou Chen and Hsi-ching Wang. Clinicopathologic analysis of malignant melanoma in Taiwan. J Am Acad Dermatol, 1999, Volume 41, number 6, p: 945- 949
- [82]Di-cesare MP, Anlunes A, Truchetet F. Mélanome Encycl Med chir. Dermatologie. 98-595-A-10. 200 :15p
- [83] Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Standards Options Recommandations; SFD; FNCLCC; Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer; FHF; Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU; Fédération Française de Cancérologie. Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006 ; 93(4):371- 84.
- [84]<http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-22-prise-encharge-des-patients-adultes-atteints-d-un-melanome-cutane>
- [85] Dr Jean-Philippe Arnault  
Tumeurs Dermatologiques Journée d'enseignement du DES d'oncologie 23 janvier 2015
- [86] Vicki H. Chu, Michael T. Tetzlaff, Carlos A. Torres-Cabala et al Impact of the 2009 (7th Edition) AJCC Melanoma Staging System in the Classification of Thin Cutaneous Melanomas, 2012.
- [87] Béatrice Vergier.  
Compte-rendu standardisé mélanome. Évolution de la classification TNM. Annales de pathologie (2011) 31S, S111—S112
- [88] Koskivuo IO, Seppönen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. ActaOncol.2007;46(5):685-90

- [89] Schmidt CR, Panageas KS, Coit DG, Patel A, Brady MS. An increased number of sentinel lymph nodes is associated with advanced Breslow depth and lymphovascular invasion in patients with primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):948–52. Epub 2009 Feb 5
- [90] Willi JP, Matter M, Buchegger F, Antonescu C, Guggisberg D, Cerottini JP et al. Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma. *2007;46(6):244–51*.
- [91] Wagner JD. A role for FDG–PET in the surgical management of stage IV melanoma. *2004; 18/721–22*;
- [92] <http://palli-science.com/cancer-cutane> (page consultée en 02/2020)
- [93] Mélanome cutané – Institut National Du Cancer.  
Haute autorité de santé, janvier 2012
- [94] Phyllis A. Gimotty, David E. Elder, Douglas L. Fraker, Jeffrey Botbyl, Kimberly Sellers, Rosalie Elenitsas, et al. Identification of High–Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:1129–1134.
- [95] Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY et al.  
Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 2001, 105: 1774–1799.
- [96] Raymond L. Barnhill, Jason Katzen, Alain Spatz, Judith Fine and Marianne Berwick.  
The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005: 32: 268–273
- [97] Darryl A. Oble, Robert Loewe, Ping Yu and Martin C. Mihm Jr. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma . *Cancer Immunity* 2009 Vol. 9, p. 3–23
- [98] van Houdt IS, Sluijter BJ, Moesbergen LM, Vos WM, de Gruijl TD, Molenkamp B et al. Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1;123(3):609–15.

- [99] Troy F. Kimsey, T. Cohen, A. Patel, K. J. Busam, and M. S. Brady Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1176–1183
- [100] G. Topar, K. Eisendle, B. Zelger and P. Fritsch . Sentinel lymph node status in melanoma: a valuable prognostic factor? *British Journal of Dermatology* 2006 154, pp1080–1087
- [101] Kim C J, Reingten S, Balch CM. The new melanoma staging System. *Cancer Control*. 2002; 9 (1): Discussion 602–604.
- [102] Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131–149.
- [103] American Cancer Society.  
Cancer Facts& Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
- [104] Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R et al. Pronostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 61–75.
- [105] Rebecca L. Siegel, MPH1; Kimberly D. Miller, MPH2; Ahmedin Jemal, DVM, PhD3. Cancer Statistics, 2017. *CA CANCER J CLIN* 2017;67:7–30
- [106]. Joosse A, de Vries E, Eckel R, et al; Munich Melanoma Group. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131:719–726.
- [107]. Crocetti E, Fancelli L, Manneschi G, et al. Melanoma survival: sex does matter, but we do not know how. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25:404–409.
- [108]. Scoggins CR, RossMI, Reintgen DS, et al; Sunbelt Melanoma Trial. Gender-related differences in outcome formelanoma patients. *Ann Surg*. 2006;243:693–698; discussion 698–700.

- [109]. Joosse A, Collette S, Suciu S, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013;31:2337–2346.
- [110]. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108.
- [111] Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suciu S, Eggermont AM LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer*. 2009
- [112] Ahmad A. Tarhini, Joseph Stuckert, Sandra Lee, Cindy Sander, and John M. Kirkwood. Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High-Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009 27:38–44.
- [113] Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. Findeisen P, Zapatka M, Peccerella T, Matzk H, Neumaier M, Schadendorf D, Ugurel S. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2199–208. Epub 2009 Mar 23.
- [114] Allison R Larson, Eliz Konat and Rhoda M Alani. Melanoma biomarkers: current status and vision for the future. *Nature clinical practice- oncologie*. FEBRUARY 2009 vol 6 no 2
- [115] Craig L. Slingluff Jr., MD \*, Robin Vollmer, MD, Hilliard F. Seigler, MD. Acral with melanoma: A review of 185 patients identification of prognostic variables. *Journal of Surgical Oncology*. Volume 45, Issue 2 , Pages 91 – 98

- [116] Porcia T. Bradford; Alisa M. Goldstein; Mary L. McMaster; Margaret A. Tucker. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986–2005. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):427–434.
- [117] V. Lichte, H. Breuninger, G. Metzler, H.M. Haefner and M. Moehrle. Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three-dimensional histology. *British Journal of Dermatology* 2009 160, pp591–599
- [118] Eduardo Nagore, Carolina Pereda, Rafael Botella–Estrada, Celia Requena, Carlos Guill. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* (2009) 20:115–119.
- [119] “Gloves–and–Socks” Melanoma: Does Histology Make a Difference? ETHAN SOUDRY, HAIM GUTMAN, MEORA FEINMESSER, ROEE GUTMAN, MSC, MA (HARVARD) AND JACOB SCHACHTER. *DERMATOLOGIC SURGERY*.2008;34:13721378
- [120] National Health and Medical Research Council, Australian Cancer Network. The management of cutaneous melanoma. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 1999
- [121] Lazar A, Abimelec P, Dumontier C. Full thickness skin graft for nail unit reconstruction. *J Hand Surg [Br]* 2005;30(2): 194–8.
- [122] Park KG, Blessing K, Kernohan NM, The Scottish Melanoma Group. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. *Ann Surg* 1992;216(6):692–5.
- [123] Réseau de Cancérologie d’Aquitaine.  
Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14
- [125] C.R. Jecan, L. Raducu, I. Filip et al a review of frequent cutaneous malignancies. University of Medicine “Carol Davila” Bucharest Department of Plastic and Reconstructive Microsurgery, Clinical Emergency Hospital “Prof. dr. Agrippa Ionescu” Bucharest *RojCED* 2014; 1(1):46– 51

[126] D. Buck, V. Rawlani, J. Wayne et al Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient's perspective, MD Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA *Plast Surg.* 2012 Spring; 20(1): e10–e15.

[127] R. Cardinal.

Rappel Histologique des Cancers les plus fréquents : – Basocellulaires (Couche basale, pas de filaments d'union) – Spinocellulaires (Couche cornée, filaments d'union) – Mélanomes (Mélanocytes), 2015, vi. 28–3.

Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/5241261/>. (page consultée le 02/2019)

[128] Eve– Marie Neid– Bernard, sylvie Negrier.

Traitement du mélanome disséminé. *La revue du praticien* 2004 ; 54: 1210 1215.

[129] National cancer institute.

Melanoma Treatment (PDQ®) November 7, 2014 Disponible sur : (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/p.4>). (page consultée le 02/2019)

[130] Nazarian, R., H. Shi, et al.

Melanomas acquire resistance to B–RAF(V600E) inhibition by RTK or N–RAS upregulation, 2010. *Nature* 468(7326): 973–977.

[131] Roukos, D. H.

PLX4032 and melanoma: resistance, expectations and uncertainty." *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(3): 325–328.

[132] Villanueva, J., A. Vultur, et al.

Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF–1R/PI3K, 2010. *Cancer Cell* 18(6): 683–695.

[133] Wagle, N., C. Emery, et al.

Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling, 2011. *J Clin Oncol* 29(22): 3085–3096.

[134] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.

Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, 2012. *Lancet* 380 (9839): 358–65.

[135] Jilaveanu, L. B., S. A. Aziz et al.

Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work?, 2009. *Clin Dermatol* 27(6): 614–625.

[136] Bhatia, S., S. S. Tykodi et al.

Treatment of metastatic melanoma: an overview, 2009. *Oncology (Williston Park)* 23(6): 488–496.

[137] Schwartzentruer DJ, Lawson DH, Richards JM, et al.

gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* Jun 2 2011;364(22):2119–27

[138] Institut National du Cancer, HAS.

Guide-affections de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Mélanome cutané Janvier 2012, p.11 16

[139] Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI.

Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):676–80.

[140] Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE. Validation

of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230(4):453–63

[141] Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management.

*Cancer* 1994; 75: 726–34

- [142] Ishihara K. Chemotherapy for malignant melanoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1995 ; 22 : 23-7
- [143] Conférence de consensus. Suivi des patients opérés d'un melanoma de stade I. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 : 250-8
- [144] Kahyat D, Borel C, Tourani JM, Benhammouda A et al. Sequential chemoimmunotherapy with cis-platin, interleukine-2, and interferon alpha 2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2173-80.
- [145] Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 2003; 14 : 358-365
- [146] Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 2004;208:43-8.
- [147] HuthJF. Surgical treatment of malignantmelanoma.*Semin Cutan Med Surg* 1997 ; 12 : 159-164
- [148] Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence andinterdisciplinary consensusbased German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res.* 2008 Feb;18(1):61-7
- [149] Cascinelli N, Heerlyn M, Schneeberger A, Kuwert C, Slominski A, Arm- N. Cascinelli et al. What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing A. Slominski, C. Armstrong, melanoma? F. Belli, S. Lukiewicz, *Exp Dermatol* 2000: 9: 439-451
- [150] CCOPGI, (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative). Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Practice Guideline Report No 8-1 [online]. 2002. Available: URL: [http://www.cancercare.on.ca/index\\_practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list](http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list).

- [151] M.J. Payne, S.E. Pratap, M.R. Middleton. Temozolomide in the treatment of solid tumours: current results and rationale for dosing/scheduling. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 53 (2005) 241–252
- [152] Steven J. O'Day, MD, Christina J. Kim, MD, and Douglas S. Reintgen, MD. Metastatic Melanoma: Chemotherapy to Biochemotherapy. *Cancer control* 2002 ; 9 :31–38
- [153] Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66.
- [154] Ristić-Fira AM, Korićanac LB, Zakula JJ, Valastro LM, Iannolo G, Privitera G, Cuttone G, Petrović M. Effects of fotemustine or dacarbazine on a melanoma cell line pretreated with therapeutic proton irradiation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Apr 9;28:50
- [155] B. Dreno. Interferon et mélanome malin. *Revue de médecine interne* 23 Suppl.4 (2002) 489s–493s
- [156] Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795–1804.
- [157] Danson S, Lorigan P. Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systemic therapy. *Drug* 2005;65:733–43.
- [158] Flaherty KT. Chemotherapy and targeted therapy combinations in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(7Pt2):2366s–2370s.
- [159] Danson S, Lorigan P, Arance A, Clamp A, Ranson M, Hodgetts J, et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2551–7.

- [160] Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, Panageas KS, Merrell J, Lamb LA, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *Clin Oncol* 2003;21:3351–6.
- [161] Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, Panageas KS, Merrell J, Lamb LA, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *Clin Oncol* 2003;21:3351–6.
- [162] Peterson AC, Swiger S, Stadler WM, Medved M, Karczmar G, Gajewski TF. Phase II study of the Flk-1 tyrosine kinase inhibitor SU5416 in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(12Pt1):4048–54.
- [163] Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, La Rosee P, Paschka P, Sucker A, Keikavoussi P, Becker JC, Rittgen W, Hochhaus A, Schadendorf D. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005;92:1398–405.
- [164] Atsuko Ashida, Minoru Takata\*, Hiroshi Murata, Kenji Kido and Toshiaki Saida. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int. J. Cancer*: 124, 862–868 (2009)
- [165] Wyman K, Atkins MB, Prieto V, Eton O, McDermott DF, Hubbard F, Byrnes C, Sanders K, Sosman JA. Multicenter phase II trial of high dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005–11.
- [166] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340–6
- [167] Wolff T, Tai E, Miller T. *Ann Intern Med*. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.. 2009 Feb 3;150(3):194–8. Review
- [168] Aitken JF, Youl PH, Janda M, Lowe JB, Ring IT, Elwood M. Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. *Int J Cancer* 2006;118(4):1010–6.

- [169] Bakija-Konsuo A, Mulić R. Educating people about importance of photoprotection: results of campaign on the islands in Dubrovnik area. *Coll Antropol.* 2008 Oct;32 Suppl2:189-93
- [170] Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Aitken JF. Do centralised skinscreening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)? *Cancer Causes Control* 2006;17(2):161-8.
- [171] Stracci F. Cancer screenings, diagnostic technology evolution, and cancer control. *Methods Mol Biol.* 2009;471:107-36.
- [172] Bataille V, de Vries E. Melanoma Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ.* 2008 Nov 20;337:a2249.---



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20 /065

سنة 2020

**الورم الميلانيني الطرفي :**  
**تجربة قسم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس**  
**( بصدد 11 حالة )**

**الأطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/07/15

من طرف

الآنسة دويذة بشرى

المزداة في 1993/09/22 برباط الخير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية**

الورم الميلانيني الطرفي - تشريح مرضي - منطقة بطون الاقدام وراحة اليدين

**اللجنة**

الرئيس ..... السيد سمير حسيبي

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

المشرف ..... السيد محمد سيناء

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

..... السيد عزيز بازين

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

الأعضاء { ..... السيد جلال البناي

أستاذ مبرز علم الأمراض الجلدية

..... السيد محمد أمين النوحى

أستاذ مبرز علم الجراحة التعويضية والتقويمية