



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



Année 2016

Thèse N° 216 16

# **MÉLANOME CUTANÉ**

## **EXPÉRIENCE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS**

### **(À PROPOS DE 13 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/11/2016

PAR

**Mr. JIHAD CHAAKOUK**

Né le 02/01/1989 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Mélanome cutané – Profil épidémiologique – Formes anatomo-cliniques  
Traitement - Prévention

**JURY**

M. EL HAOURI MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de dermatologie	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
M. GALLOUJ SALIM.....	
Professeur agrégé de dermatologie	
M. MOUMINE MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	

## ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMM	: autorisation de mise sur le marché
AND	: Acide désoxyribonucléique
CDK	: Cyclin-Dependent Kinase
CDKN2A	: Cyclin-Dependent Kinase 2A inhibitor
CHU	: Centre Hospitalo Universitaire
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
HLA	: Human Leukocyte Antigens
IFN	: Interféron
IL2	: Interleukine 2
LAK	: Lymphokine Activated Killers
LDH	: Lactate déshydrogénase
MITF	: Microphthalmia-associated Transcription Factor
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PI3K	: Phosphoinositide-3-Kinase
SFD	: Société Française de dermatologie
SOR	: Standards Options Recommendations
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSM	: Superficiel spreading melanoma
TCF4	: Transcription Factor 4
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie à Emission de Positions
TGF	: Transforming Growth Factor
TIL	: Tumor infiltrating lymphocytes
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNM	: Tumor Node Metastase
TRP	: tyrosinase-related proteins
UI	: unité internationale
UICC	: Union International Contre le Cancer
UV	: Ultraviolet
XP	: Xeroderma pigmentosum

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence des mutations au cours du développement du mélanome

Tableau 2 : La fréquence des différentes mutations dépend du type de mélanome

Tableau 3 : différence clinique entre mélanome et Naevus

Tableau 4 : comparaison entre les différents moyens d'imagerie dans le bilan d'extension du mélanome

Tableau 5 : classification TNM de l'AJCC 7<sup>ème</sup> édition, paramètre T

Tableau 6 : classification TNM de l'AJCC 7<sup>ème</sup> édition, paramètre N

Tableau 7 : classification TNM de l'AJCC 7<sup>ème</sup> édition, paramètre M

Tableau 8 : les stades évolutifs du mélanome selon l'AJCC 7<sup>ème</sup> édition

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

Tableau 10 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC

Tableau 11 : Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans du mélanome primitif après exérèse.

Tableau 12 : Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans du mélanome régional après curage

Tableau 13 : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome.

Tableau 14 : traitement standard du mélanome en fonction du stade

Tableau 15 : les principaux effets indésirables de l'immuno et chimiothérapie et la conduite à tenir

Tableau 16 : les modalités de surveillance selon le stade AJCC

Tableau 17 : corrélation entre indice de Breslow et la taille clinique

Tableau 18 : corrélation entre l'indice de Breslow et le type histologique

Tableau 19 : résultats du dosage des marqueurs immuno-histochimiques selon le nombre de cas.

Tableau 20 : corrélation entre le type histologique et le développement de métastases

Tableau 21 : corrélation entre l'indice de Breslow et le développement des métastases

Tableau 22 : corrélation entre le niveau de Clark et le développement de métastases

Tableau 23 : récapitulation de la répartition des cas métastatiques :

Tableau 24 : classification de l'échantillon selon la classification TNM de l'AJCC 7<sup>ème</sup> édition

Tableau 25 : les marges d'exérèse selon l'épaisseur de la tumeur

Tableau 26 : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement

Tableau 27 : l'âge moyen des patients selon les différentes études

Tableau 28 : le sex-ratio standardisé mondial selon l'OMS en 2012.

Tableau 29 : sex-ratio, comparaison avec différentes études

Tableau 30 : résultats des études épidémiologiques sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome

Tableau 31 : délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines

Tableau 32 : le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines

Tableau 33 : l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études

Tableau 34 : le type histologique, comparaison avec des études africaines

Tableau 35 : indice de Breslow, comparaison avec études africaines et maghrébines

Tableau 36 : Position des recommandations internationales pour le ganglion sentinelle :

Tableau 37 : les marges d'exérèse chirurgicale, les différentes recommandations

Tableau 38 : propositions des principales recommandations publiées

Tableau 39 : Synthèse des recommandations concernant la place de l'imagerie

## Liste des figures

Figure 1 : coupe schématique de la peau

Figure 2 : les populations cellulaires de l'épiderme

Figure 3 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie

Figure 4 : aspect des mélanocytes en microscopie optique avec coloration  
(FIG. 4.1) puis en microscopie électronique (FIG 4.2)

Figure 5 : schéma simplifié de la mélanogenèse

Figure 6 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en  
microscopie électronique (B)

Figure 7 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration  
(A) et en microscopie électronique (B)

Figure 8 : coupe schématique du derme

Figure 9 : coupe schématique de la peau montrant le follicule pilo-sébacé

Figure 10 : modèle de progression linéaire

Figure 11 : schéma montrant le modèle des cellules souches cancéreuses (A) et le  
modèle du phénotype réversible (B)

Figure 12 : les différentes étapes dans le processus de métastases

Figure 13 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence)

Figure 14 : répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU  
Hassan II-FES entre 2004 et 2010

Figure 15 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick).

Figure 16 : xeroderma pigmentosum de la face et des yeux

Figure 17 : Trois exemples « d'un vilain petit canard »

Figure 18 : Arbre décisionnel. Détermination en six étapes du caractère mélanocytaire  
d'une lésion pigmentée

Figure 19 : critères positifs d'une lésion mélanocytaire par dermoscopie

Figure 20 : mélanome en phase horizontale (A), mélanome en phase verticale (B)

Figure 21 : niveaux de Clark

Figure 22 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow

Figure 23 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow

Figure 24 : mélanome superficiel extensif (SSM)

Figure 25 : mélanome superficiel extensif, aspect histologique

Figure 26 : mélanome acral lentigineux (ALM)

Figure 27 : mélanome acral lentigineux, aspect histologique

Figure 28 : mélanome de Dubreuilh

Figure 29 : mélanome de Dubreuilh, aspect histologique

Figure 30 : mélanome nodulaire

Figure 31 : mélanome nodulaire, aspect histologique

Figure 32 : mélanome unguéal du pouce

Figure 33 : mélanome achromique plantaire en dermoscopie

Figure 34 : vue dermoscopique d'une kératose séborrhéique

Figure 35 : critères de diagnostic d'un carcinome basocellulaire en dermoscopie

Figure 36 : vue dermoscopique d'un angiome (en haut) et un angiome thrombosé (en bas)

Figure 37 : hématome sous unguéal du pouce

Figure 38 : Vue dermatoscopique d'un naevus mélanocytaire

Figure 39 : des lésions découvertes à la naissance faisant craindre un mélanome

Figure 40 : Halo naevus ou phénomène de Sutton

Figure 41 : nævus de Spitz/Reed en dermoscopie

Figure 42 : Naevus bleu, présentation symétrique

Figure 43 : lentigo actinique, vue dermoscopique

Figure 44 : lentigo maligna melanoma, avec envahissement des appareils pilosébacé

Figure 45 : Bilan initial du mélanome selon le SOR (standards, options et recommandations)

Figure 46 : aspect des métastases d'un mélanome en IRM avec séquence de diffusion

Figure 47 : patient présentant un mélanome dorsal inter scapulaire

Figure 48 : trois différents types de lambeaux cutanés de la face

Figure 49 : Métastases cutanées en transit multiples de mélanome

Figure 50 : applications mobiles de gauche à droite : UV safe timer, Sunscreen, UV diagnostic solaire

Figure 51 : fiche d'exploitation des dossiers

Figure 52 : le nombre de cas en fonction des années

Figure 53 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen/sexe

Figure 54 : répartition de l'échantillon en fonction du sexe

Figure 55 : répartition de l'échantillon selon la profession

Figure 56 : répartition selon l'origine géographique

Figure 57 : répartition de l'échantillon selon le phototype

Figure 58 : répartition des facteurs de risque selon le nombre de cas

Figure 59 : répartition de l'échantillon selon le motif de consultation

Figure 60 : distribution de l'échantillon en fonction du délai moyen de consultation / sexe

Figure 61 : répartition de l'échantillon selon le siège de la lésion

Figure 62 : les différents aspects cliniques des lésions cancéreuses

Figure 63 : répartition des types histologiques selon le nombre de cas

Figure 64 : les critères anatomopathologiques de malignité

Figure 65 : répartition des patients selon l'indice de Breslow

Figure 66 : répartition des patients selon le niveau de Clark

Figure 67 : répartition de l'échantillon selon l'ulcération, la régression, l'engainement périnerveux et l'extension vasculaire

Figure 68 : résultat de l'état des marges d'exérèse

Figure 69 : résultats du bilan clinique

Figure 70 : répartition de la prescription des examens radiologiques selon le nombre de cas

Figure 71 : résultats des bilans biologiques

Figure 72 : bilan métastatique

Figure 73 : les différents stades selon l'AJCC 7ème édition

Figure 74 : indications du traitement chirurgical dans notre échantillon

Figure 75 : indications du curage ganglionnaire au sein de notre échantillon

Figure 76 : mode de réparation de la perte de substance dans notre échantillon

Figure 77 : les modalités de suivi des patients opérés

Figure 78 : évolution des malades

Figure 79 : cas clinique

Figure 80 : cas clinique

Figure 81 : cas clinique

Figure 82 : cas clinique

Figure 83 : cas clinique

Figure 84 : cas clinique

Figure 85 : cas clinique

Figure 86 : estimation de l'incidence du mélanome dans le monde par l'OMS en 2012.

Figure 87 : estimation de la mortalité attribuée au mélanome dans le monde par l'OMS en 2012.

Figure 88 : évolution épidémiologique du mélanome en Suisse chez les deux sexes entre 2003 et 2012.



# PLAN

---

INTRODUCTION .....	14
PARTIE THEORIQUE .....	17
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES .....	18
A. Histologie de la peau .....	18
1. L'épiderme.....	19
2. La jonction dermo-épidermique .....	25
3. Le derme.....	26
4. L'hypoderme .....	28
5. Les annexes cutanées.....	29
6. Les variations régionales .....	31
7. Vascularisation et innervation .....	32
B. Physiopathologie du mélanome .....	33
1. Le développement normal des mélanocytes .....	33
2. La physiopathologie cellulaire.....	34
3. la physiopathologie moléculaire .....	37
II. EPIDEMIOLOGIE .....	41
A. Epidémiologie descriptive .....	41
1. Fréquence .....	41
2. L'âge de survenue .....	43
3. Le sex-ratio .....	44
4. La topographie .....	44
B. Epidémiologie analytique.....	45
1. Les facteurs de risque intrinsèques.....	45
2. Les facteurs de risque extrinsèques .....	47
III. DIAGNOSTIC POSITIF .....	49
A. Anamnèse.....	49

---

B. Examen clinique.....	49
C. Dermoscopie .....	51
1. Intérêt.....	51
2. Principe.....	52
3. Stratégie diagnostic.....	52
D. Histologie.....	56
1. Histogénèse du mélanome.....	56
2. Prélèvement et technique de l'examen.....	57
3. Le diagnostic positif histologique .....	58
4. Les facteurs histopronostics .....	59
5. Le compte rendu histologique .....	62
E. Les formes anatomo-cliniques.....	63
1. Les formes classiques.....	63
2. Les formes inhabituelles des mélanomes .....	71
3. Les autres formes.....	71
IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	74
A. Kératose séborrhéique .....	75
B. Carcinome épidermoïde .....	76
C. Angiome ou angiokératome .....	77
D. L'hématome sous unguéal .....	78
E. Naevus mélanocytaire.....	78
F. Les lésions découvertes à la naissance.....	79
G. Halo naevus ou phénomène de Sutton.....	81
H. Naevus de Spitz/Reed.....	82
I. Naevus bleu .....	84
J. Naevus atypique.....	85

---

K. Lésions du visage.....	85
V. BILAN D'EXTENSION .....	87
A. Standards et recommandations .....	87
B. Place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion.....	91
C. La technique du ganglion sentinelle .....	94
D. Les marqueurs tumoraux .....	97
VI. CLASSIFICATION ET PRONOSTIC .....	100
A. Classification TNM de l'AJCC 7 <sup>ème</sup> édition (2009) .....	100
B. pronostic .....	105
VII. TRAITEMENT .....	109
A. Les moyens thérapeutiques.....	109
1. Traitement chirurgical .....	109
2. Traitement adjuvant .....	113
B. Les indications thérapeutiques .....	118
C. Les complications du traitement.....	122
VIII. EVOLUTION ET SUIVIE.....	126
A. Evolution .....	126
B. Suivie.....	128
IX. PREVENTION .....	130
A. Prévention primaire.....	130
B. Prévention secondaire .....	132
C. Prévention tertiaire .....	133
ETUDE DE CAS .....	134
I. OBJECTIFS DE LA THESE.....	135
II. MATERIELS ET METHODES .....	136
A. Type, lieu et période d'enquête.....	136

---

B. Echantillon .....	136
1. Critères d'inclusion .....	136
2. Critères d'exclusion.....	136
C. Méthodologie.....	137
1. Fiche d'exploitation.....	137
2. Analyse statistique .....	140
III. RESULTATS ET ANALYSE .....	141
A. Analyse épidémiologique .....	141
1. Répartition annuelle de l'échantillon.....	141
2. Répartition selon l'âge.....	142
3. Répartition en fonction du sexe .....	143
4. Profession .....	143
5. Répartition selon l'origine géographique .....	144
6. Répartition selon le phototype .....	145
7. Les facteurs de risque .....	145
B. Analyse clinique .....	147
1. Le motif de consultation .....	147
2. Le délai de consultation.....	148
3. Le siège .....	148
4. Le nombre de lésions .....	149
5. La taille .....	149
6. L'aspect clinique .....	149
C. Analyse histologique.....	150
1. L'étude histologique.....	150
2. L'étude immuno-histochimique.....	156
D. Bilan d'extension et classification.....	157

---

1. Bilan d'extension.....	157
2. Classification.....	163
E. Traitement .....	165
1. Traitement chirurgical .....	165
2. Traitement adjuvant .....	168
3. Surveillance.....	169
F. Evolution.....	170
G. Cas cliniques .....	172
IV. DISCUSSION .....	176
A. Données épidémiologiques .....	176
B. Données cliniques.....	186
C. Données anatomopathologiques .....	190
D. Résultats du bilan d'extension et classification.....	194
E. Données thérapeutiques.....	197
F. Suivre et évolution des malades opérés (stade I-III) .....	203
G. Limites et perspectives .....	205
CONCLUSION.....	207
RESUMES .....	210
ANNEXES .....	216
BIBLIOGRAPHIE .....	219

# INTRODUCTION

"Mélanome" ou "Mélanoma" est un terme issu du grec «mélas»: noir et «oma»: tumeur. C'est une tumeur maligne développée au dépens des mélanocytes, cellules localisées dans la couche basale de l'épiderme et responsable de la synthèse de la mélanine, un pigment qui colore la peau et la protège des méfaits des rayons ultraviolets. Ces cellules sont également retrouvées dans le derme, les muqueuses, l'œil, l'oreille interne et les méninges, mais leur dégénérescence au niveau cutané prédomine avec plus de 90% de localisations. Le terme "naevus", désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne sur la peau.

Le mélanome cutané occupe le 3<sup>ème</sup> rang des cancers cutanés après le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde, mais reste de loin le plus mortel avec un pouvoir métastatique spectaculaire mettant en jeu imprévisiblement le pronostic vitale.

Tandis que la plupart des personnes pensent que le mélanome est la transformation maligne d'un naevus, Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle qui dépend principalement de l'interaction entre le type de peau et l'exposition aux UV (période et intensité) et de facteurs individuels (origines ethniques, facteurs génétiques, pigmentation de la peau, comportement).

Son incidence est en augmentation constante depuis les cinq dernières décennies, une augmentation qui semble intimement liée à la destruction de la couche d'ozone qui perd de plus en plus sa fonction de filtre protecteur et davantage d'UV solaires atteignent la surface de la terre. Selon l'organisation mondiale de la santé, 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.

Le diagnostic du mélanome repose sur l'examen dermatologique minutieux de la lésion suspecte suivant la règle ABCDE avec confirmation histologique par biopsie-exérèse qui permet de préciser la nature mélanocytaire, le type histologique, et



d'évaluer les facteurs histopronostics essentiellement l'indice de Breslow et la classification de Clark et Mihm.

A un stade précoce, la prise en charge est satisfaisante, se base sur la chirurgie d'exérèse avec des marges de sécurité suffisantes, un curage ganglionnaire qu'on discute cas par cas, ainsi que la nécessité d'un traitement adjuvant. Cependant, à un stade métastatique, le pronostic devient sombre, et aucune solution thérapeutique efficace n'est actuellement disponible. Des thérapies ciblées prometteuses sont tout de mêmes développées telles que les inhibiteurs de BRAF, mais de nombreux cas de résistance à ces nouveaux composés sont déjà recensés.

Son agressivité, sa fréquence, sa chimiorésistance et son accessibilité à la prévention convergent fortement vers la nécessité de détecter et de traiter la lésion à un stade précoce, et intensifier les mesures de prévention afin d'optimiser au mieux le pronostic, ce qui rend le mélanome une préoccupation majeure de la santé publique dans les populations à risque.

Nous avons le plaisir de piloter ce travail, qui regroupe la plupart des études scientifiques rapportées à ce jour en matière du mélanome, notamment, la compréhension ancienne et actuelle des mécanismes pathogéniques, les nouvelles approches épidémiologiques, les aspects cliniques, les critères de diagnostic et de pronostic ainsi que les anciens et les nouveaux essais thérapeutiques adoptés jusqu'à maintenant.

Nous avons également le plaisir de mener une étude au sein du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès afin d'étudier le profil épidémio-clinique et thérapeutique, et confronter nos résultats avec les données de la littérature.

# PARTIE THEORIQUE

## I- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

### A- histologie de la peau [3, 4, 5, 6, 7]

La peau est un organe recouvrant la surface du corps, c'est le plus gros organe de l'être humain, recouvrant une surface de l'ordre de 2m<sup>2</sup> chez un adulte. Sa structure varie selon sa localisation, du fait de fonctions spécifiques comprenant la protection, la thermorégulation, la sensation tactile et la fonction glandulaire.

Les annexes cutanées comprennent d'une part les phanères (poils et ongles) et d'autres parts les glandes sébacées, les glandes sudoripares apocrines et sudoripares eccrines.

La peau comporte trois couches, de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

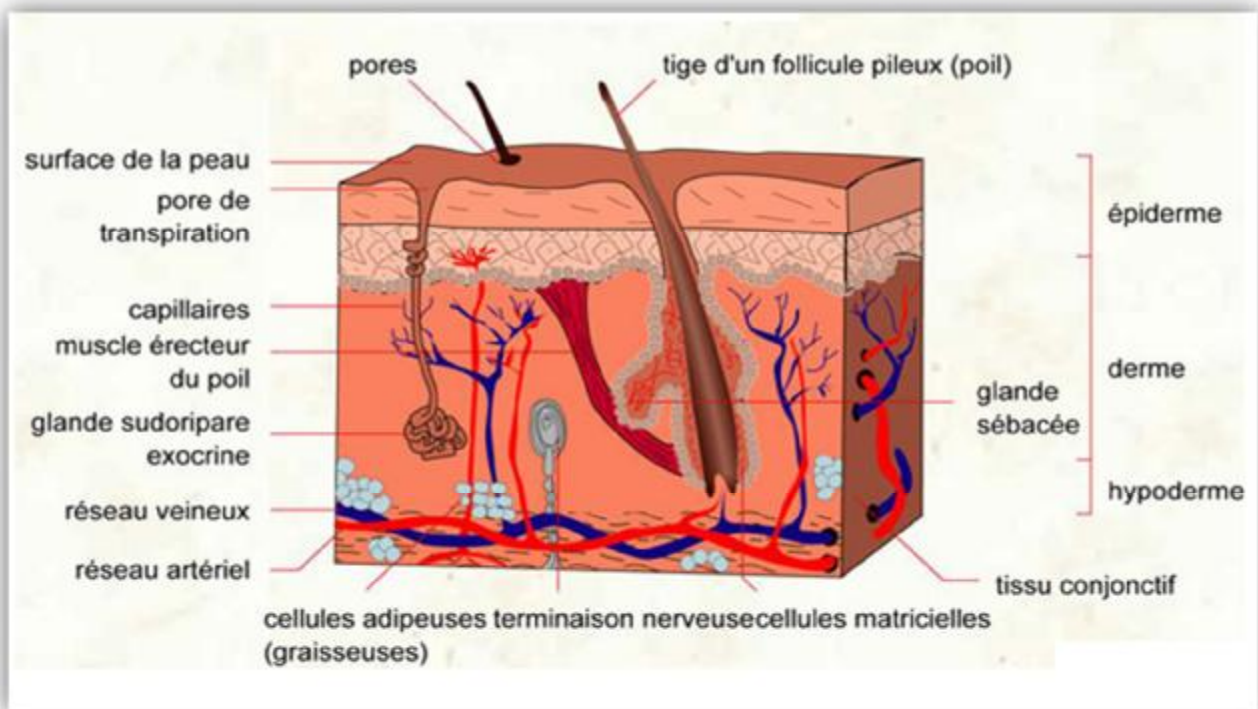


Figure 1 : coupe schématique de la peau [5]

## 1. L'épiderme :

C'est la couche de surface, en contact avec l'environnement extérieur, faite d'un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé. Cette couche s'étend en profondeur pour constituer les glandes sudoripares, les follicules pileux et d'autres annexes cutanées. L'épiderme est mis au contact du derme par la jonction dermo-épidermique, où du liquide peut s'accumuler et séparer l'épiderme du derme en formant une bulle basale, cela résulte le plus souvent de traumatismes (brûlures, forces de cisaillement excessives), et plus rarement d'anomalies structurales.

On en distingue quatre populations cellulaires différentes, démontrées sur le schéma suivant :

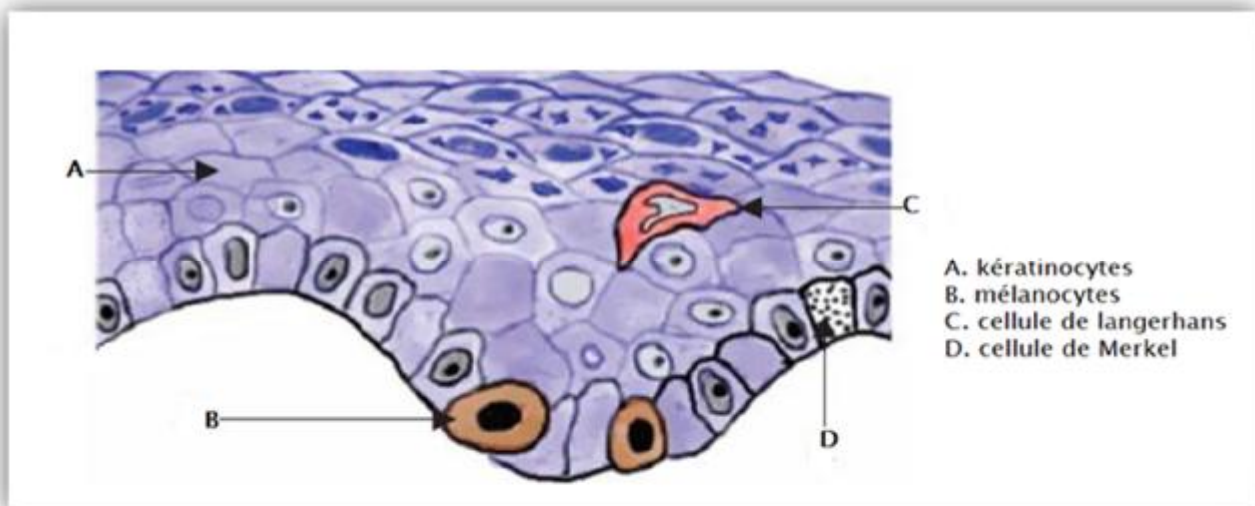


Figure 2 : les populations cellulaires de l'épiderme [4]

### 1.1 Les kératinocytes :

C'est la population prédominante, représente 80% des cellules épidermiques, situées immédiatement au-dessus de la couche basale, elles sont polyédriques, avec un noyau central arrondi et un cytoplasme moins basophile que celui des cellules basales.

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures morphologiquement individualisables :

- ü La cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux,
- ü Une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- ü La protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans quatre couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie:

- Ø La couche basale : constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.
- Ø La couche spinieuse : constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonales. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spinieuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux
- Ø La couche granuleuse : constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.

Ø La couche cornée : constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie.

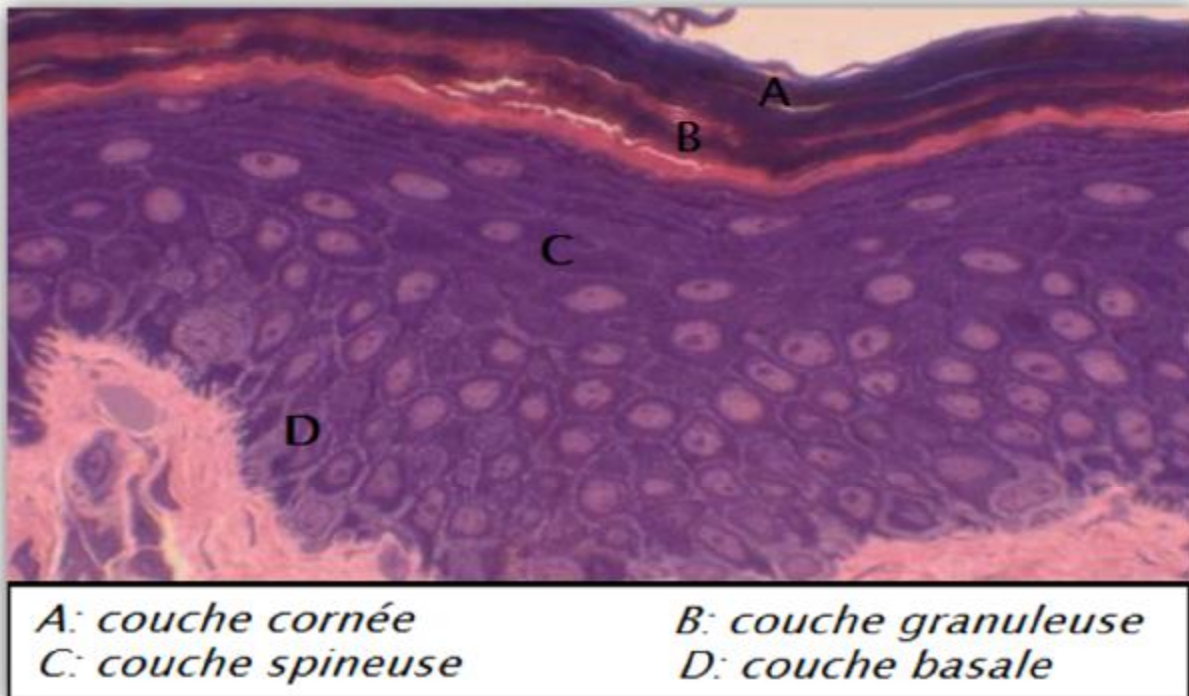


Figure 3 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique [4]

### 1.2 Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme, et sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central avec des prolongements cytoplasmiques, ces prolongements s'insinuent entre les kératinocytes, et représentent avec eux l'unité épidermique de mélanisation.

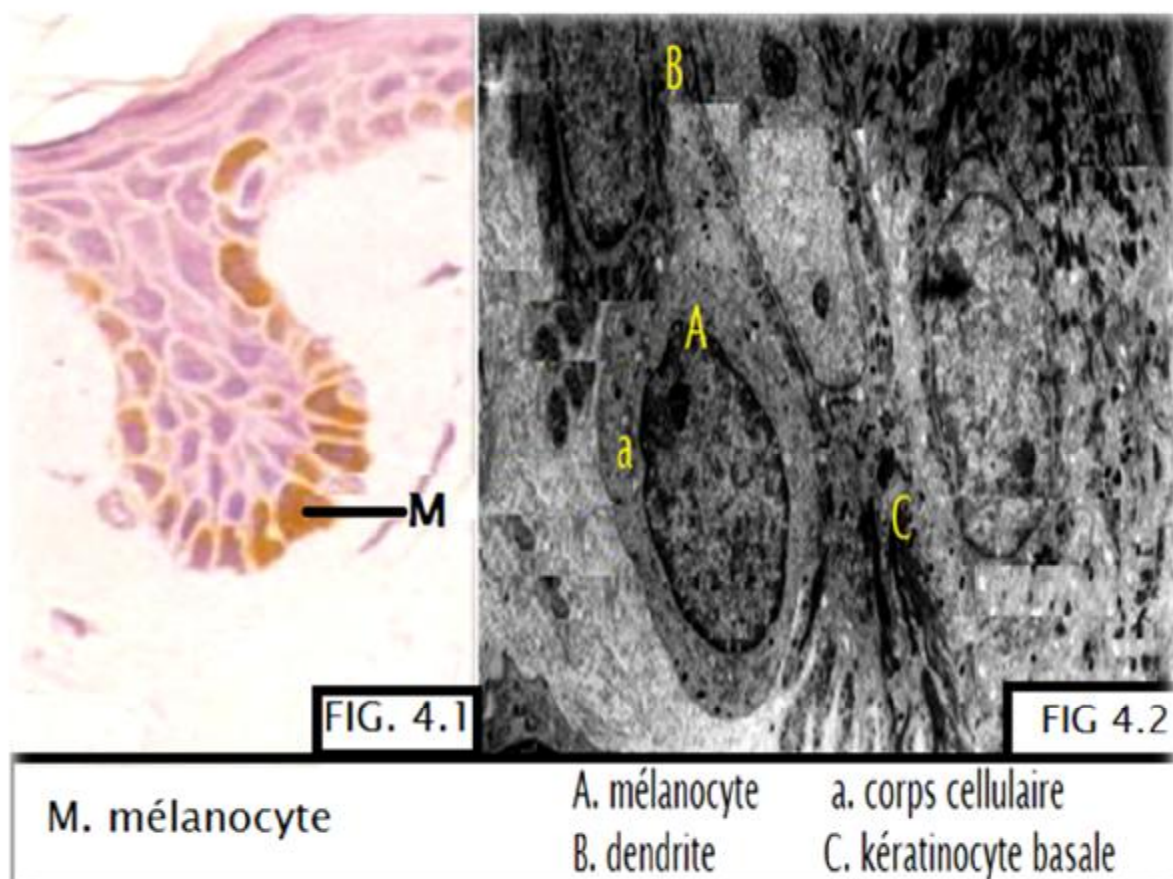


Figure 4 : aspect des mélanocytes en microscopie optique avec coloration (FIG. 4.1) puis en microscopie électronique (FIG. 4.2) [3]

La fonction des mélanocytes est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaune-rouges



et les eumélanines, des pigments brun-noirs. Les eumélanines ont un rôle photo protecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes.

Le nombre de mélanocytes est relativement constant, mais leur degré d'activité varie selon chaque individu, ce qui explique les différences de pigmentation cutanée entre divers groupes de population humaine et entre divers individus d'un même groupe.

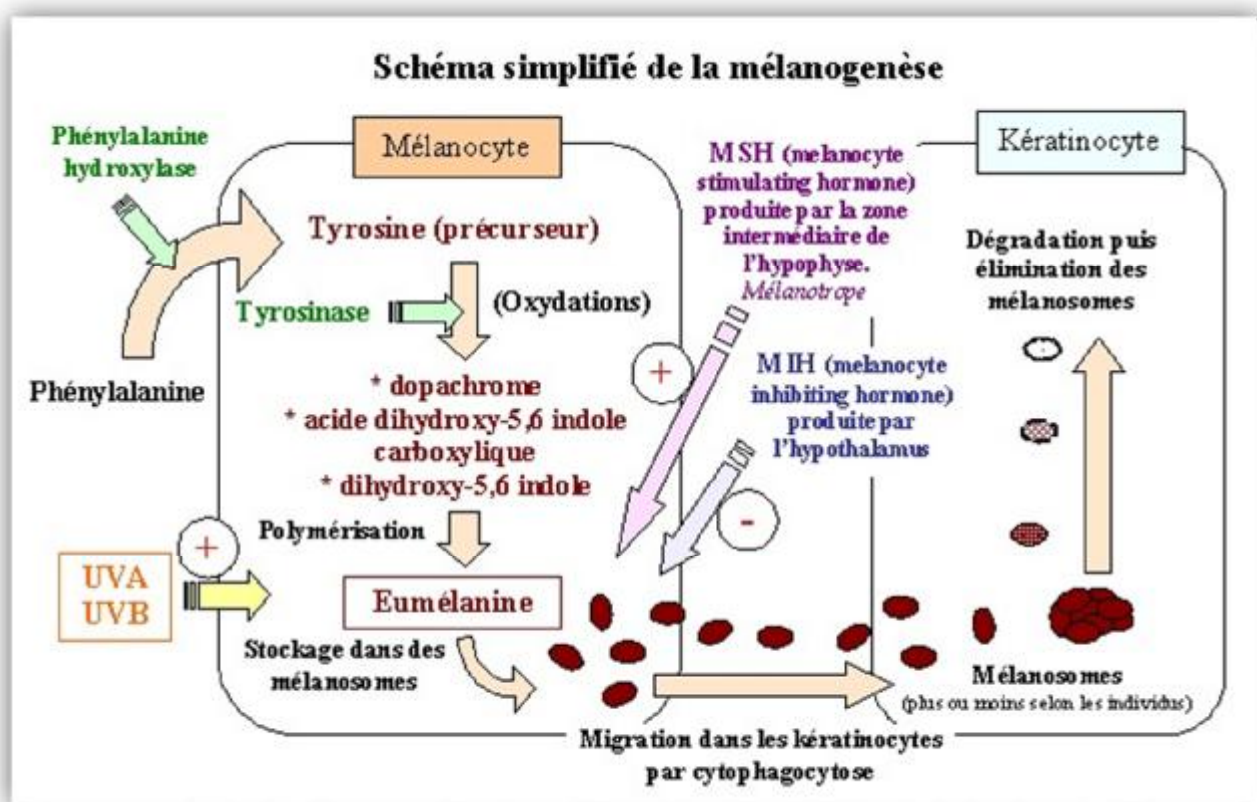


Figure 5 : schéma simplifié de la mélanogénèse [6]



### 1.3 Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales. Les cellules de Langerhans, produites au niveau des organes hématopoïétiques, migrent vers l'épiderme où elles vont capturer les exoantigènes, les transformer et les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Elles vont ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+.

Les cellules de Langerhans apparaissent en microscopie optique comme des cellules claires étagées dans toutes les couches de l'épiderme mais plus facilement visibles dans la couche des cellules à épines, la présence pathognomonique des granules de Birbeck est mise en évidence en microscopie électronique, et sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi(en forme de raquettes de tennis).

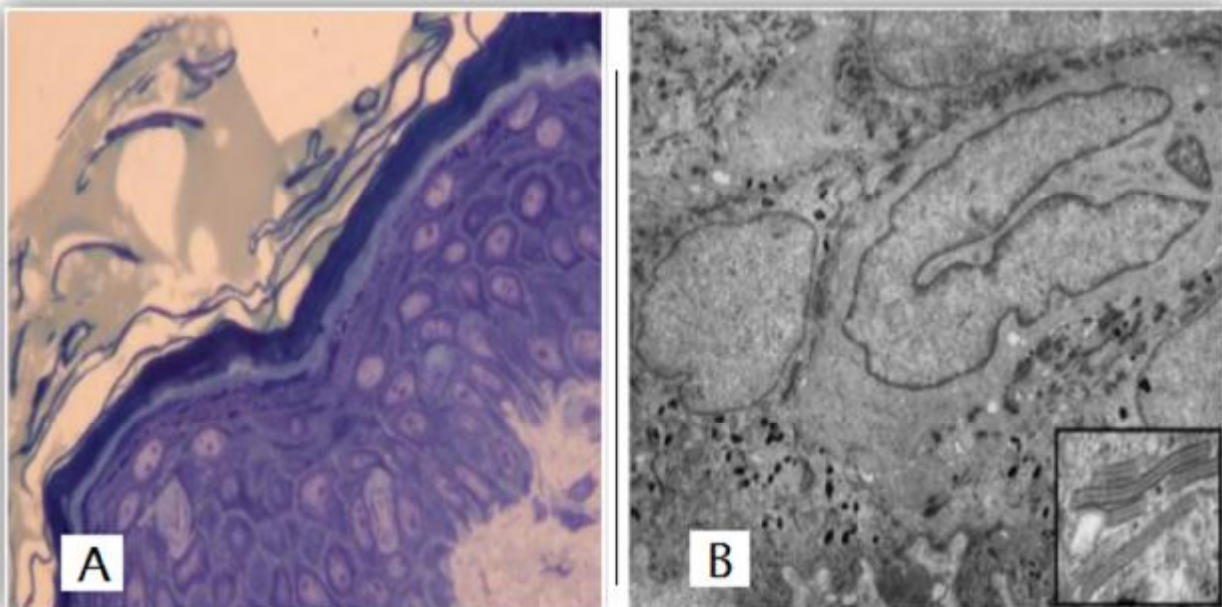


Figure 6 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B) [4]

#### 1.4 Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel sont peu abondantes et difficile à mettre en évidence dans la peau normale. Elles sont situées dans la couche basale et ressemblent en microscopie optique (après colorations spéciales ou immunohistochimie) à des mélanocytes, en microscopie électronique en revanche, on peut mettre en évidence des granules cytoplasmiques neuro-endocrines arrondis, limités par une membrane. Elles font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques et présentent de rares desmosomes les reliant avec les kératinocytes avoisinantes.

#### 2. la jonction dermo-épidermique :

La jonction dermo-épidermique, comme son nom l'indique, sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière.

En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas identifiable après une coloration de routine, elle n'est vue qu'après des colorations spéciales comme le PAS ou des études immunohistochimiques. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique. Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la lamina lucida claire aux électrons et la lamina densa dense aux électrons.

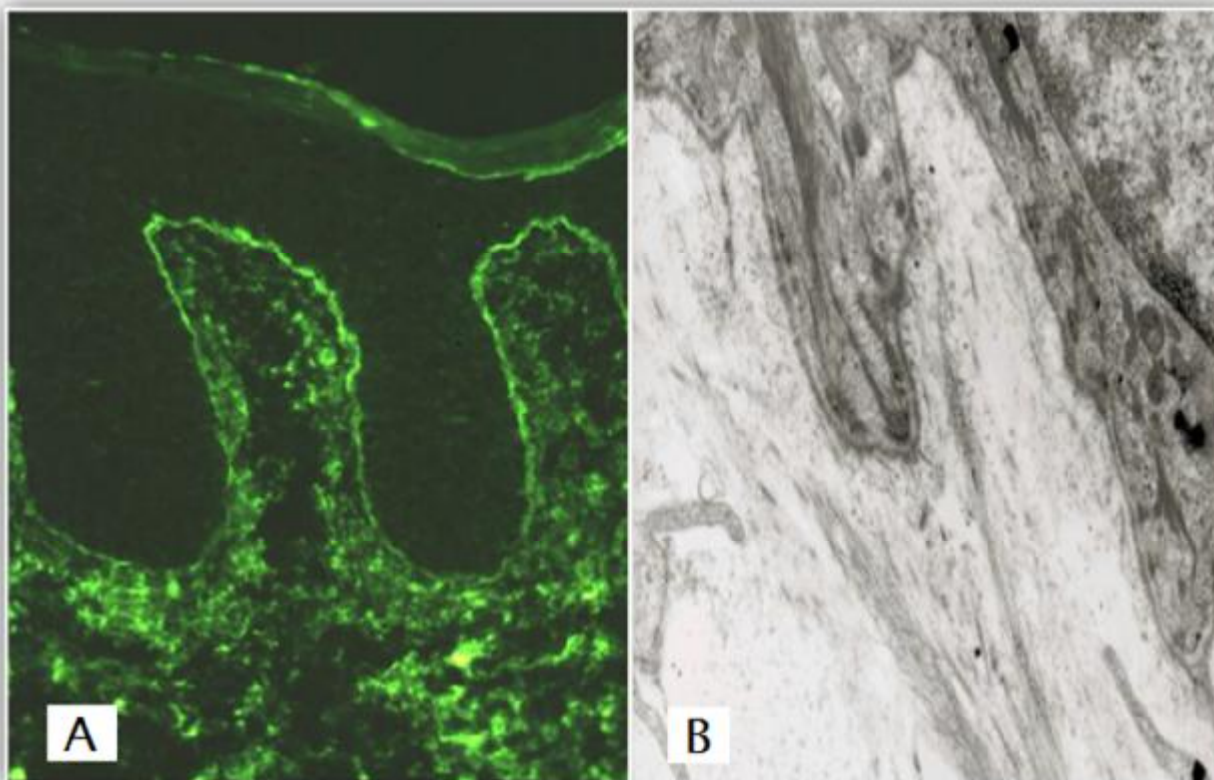


Figure 7 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration (A) et en microscopie électronique (B) [4]

### 3. Le derme :

C'est le tissu de soutien sur lequel repose l'épiderme, contient les annexes cutanées, le réseau vasculaire, le réseau nerveux et le système lymphatique. Il est constitué de :

- Les fibroblastes et fibrocytes ;
- Les fibres de collagènes et d'élastine ;
- Une matrice riche en glycosaminoglycanes ;
- Les vaisseaux sanguins et de nerfs
- De rares macrophages, lymphocytes et mastocytes.

Deux zones différentes peuvent être distinguées dans le derme :

a- Le derme papillaire :

Il est superficiel, mince, est constitué de l'ensemble des papilles dermiques situées entre les crêtes épidermiques. Il est formé de tissu conjonctif lâche avec des fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, des fibres de réticuline, l'arborisation terminale du réseau élastique, des fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques autour des anses capillaires terminales des vaisseaux sanguins, les anses borgnes lymphatiques, des terminaisons nerveuses et les récepteurs au tact que sont les corpuscules de Meissner.

b- Le derme réticulaire sous-jacent :

Il est d'épaisseur variable. Formé d'un tissu conjonctif dense constitué essentiellement de fibres : les fibres de collagène épaisses en gros faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles, des veinules et des glomus artério-veineux, des lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et du système nerveux autonome, des follicules pilo-sébacés et les muscles arrecteurs des poils (sauf au niveau des paumes et des plantes) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales.

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche, ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

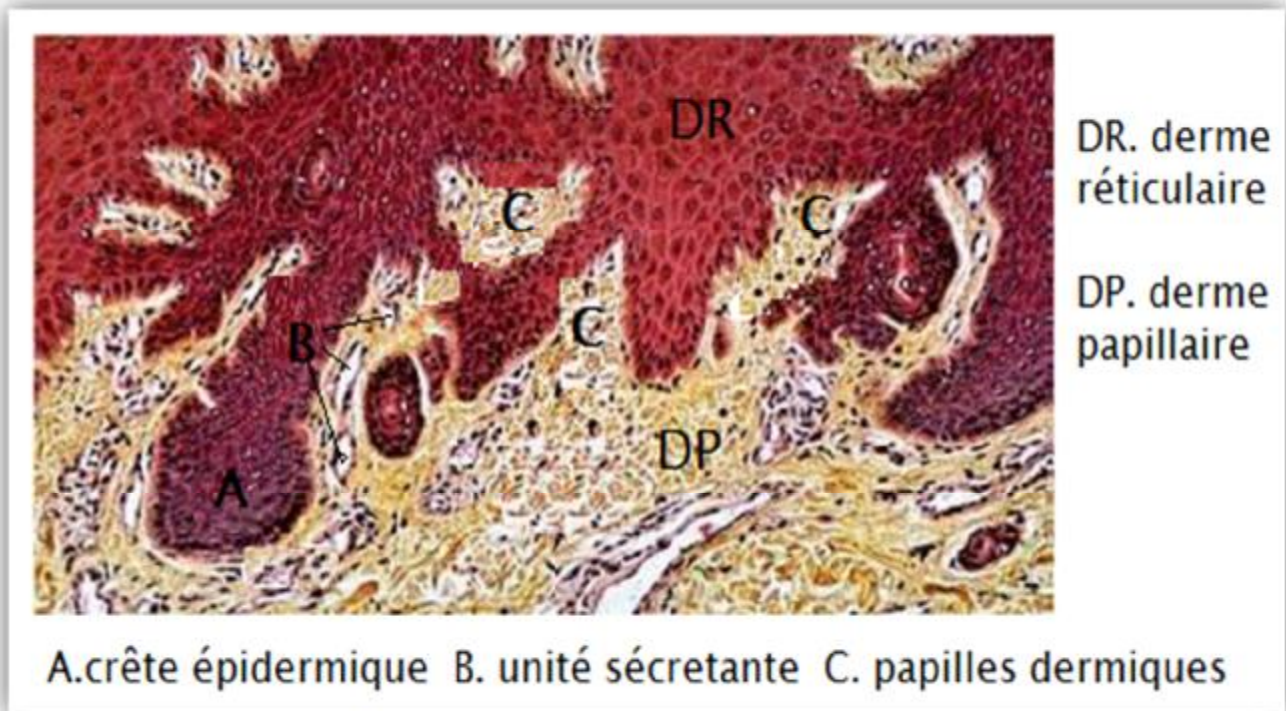


Figure 8 : coupe schématique du derme [7]

#### 4. L'hypoderme :

L'hypoderme (ou le tissu sous-cutané) est en grande partie constitué de tissu adipeux cloisonné par des septa fibreux, et contient les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus-jacent. Il agit comme un isolant thermique, comme une réserve de nutriments et absorbe les chocs.

L'hypoderme peut contenir des extensions de structures cutanées, comme la partie profonde de longs follicules pileux dans le cuir chevelu, et quelques glandes apocrines et eccrines.



### 5. les annexes cutanées :

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées [glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines et glandes sébacées] et les phanères [poils et ongles]. En règle, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

#### a- Les follicules pilo-sébacés :

Les follicules pilo-sébacés comportent :

- La tige du poil avec deux ou trois couches de kératine très organisées, entourée par ses gaines épithéliales interne et externe au niveau de sa racine ;
- Le muscle arrecteur du poil qui détermine la position du follicule pileux et de la tige du poil ;
- Les glandes sébacées, sécrétant le sébum, débouchent par évagination latérale de la gaine épithéliale externe.

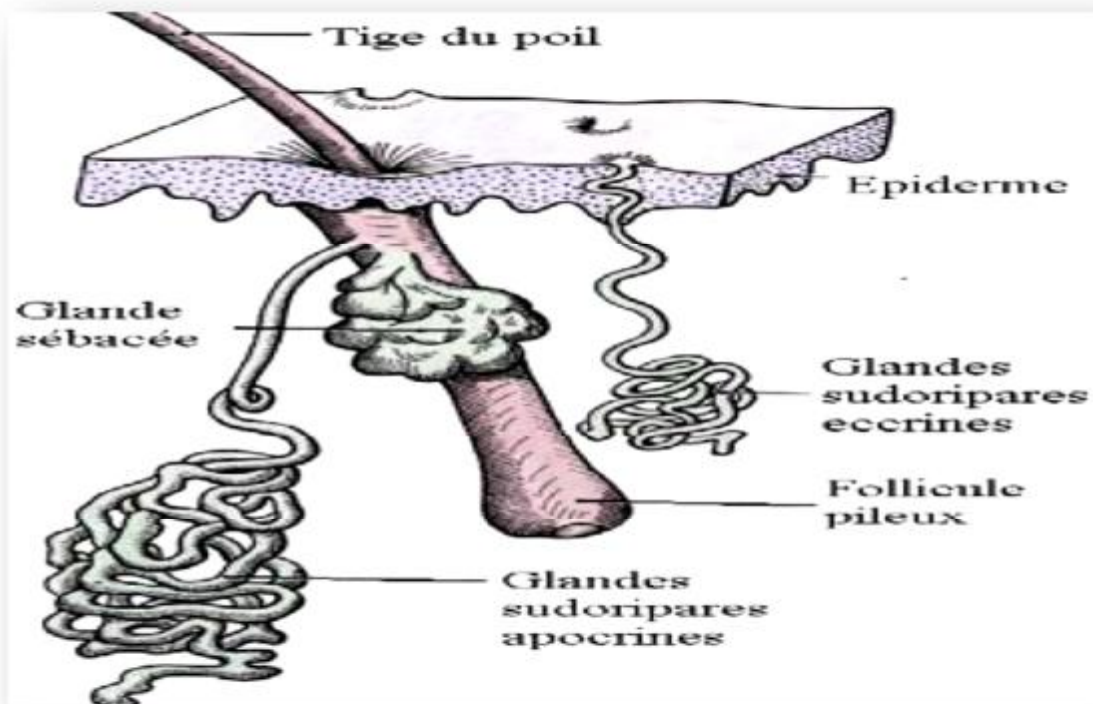


Figure 9 : coupe schématique de la peau montrant le follicule pilo-sébacé [4]

**b- Les glandes sudoripares :**

Ces glandes sont de deux types :

ü Les glandes sudoripares eccrines : réparties sur toute la surface de la peau, très abondantes au niveau des paumes et des plantes, produisent la sueur sous contrôle du système nerveux autonome.

ü Les glandes sudoripares apocrines : ne sont présentes que dans certaines régions de l'organisme: creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Elles sont plus développées chez certains mammifères et produisent une sécrétion visqueuse discrètement lactescente et odorante responsable du marquage territorial et de l'attraction sexuelle. chez l'homme, leur rôle n'est pas connu.

**c- Les ongles :**

La face cutanée dorsale de chaque doigt et de chaque orteil, forme une annexe très spécialisée, l'ongle.

On décrit à l'ongle deux parties: une partie visible, le corps de l'ongle ou limbe et une partie cachée sous un repli cutané, la racine. La lunule est la partie blanchâtre du limbe situé au voisinage de la racine. Elle est particulièrement bien développée au niveau des pouces.

La croissance de l'ongle se fait par prolifération et différenciation de l'épithélium de la racine et de la lunule de l'ongle, encore appelé matrice de l'ongle : la partie proximale de la matrice produit le tiers supérieur de l'ongle; les deux tiers inférieurs sont issus de sa partie distale. La matrice produit le plateau unguéal à la vitesse de 1 mm/semaine aux mains et 0,25 mm aux pieds. Ensuite, ce plateau glisse en avant sur le reste du lit unguéal qui ne participe pas activement à la croissance de

l'ongle. Les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation.

#### 6. les variations régionales :

Il existe d'importantes variations structurales de la peau selon la région corporelle considérée :

##### a- Dos, abdomen, cuisses et bras :

La peau est le plus souvent protégée par les vêtements, elle n'est ni excessivement traumatisée, ni particulièrement spécialisée. Ainsi elle possède un épiderme fin, des crêtes peu développées, de rares follicules pileux avec des poils fins et un nombre variable de glandes eccrines.

##### b- Les plantes :

La peau des plantes doit résister à des traumatismes répétés et possède un épiderme épais avec des crêtes bien développées, de nombreuses glandes et canaux eccrines mais pas de follicules pileux.

##### c- Le cuir chevelu :

L'aspect caractéristique du cuir chevelu est lié à la présence de nombreux follicules pileux entassés les uns contre les autres avec leurs glandes sébacées annexes.

##### d- Pulpe des doigts :

La pulpe des doigts présente deux modifications structurales qui permettent d'une part de minimiser l'effet des forces de cisaillement, d'autre part de jouer un rôle sensoriel tactile. Ainsi la peau dans cette région se caractérise par :

- o Un épiderme épais ;
- o Des crêtes bien développées ;
- o De nombreux corpuscules de Meissner ;
- o Des corpuscules de Pacini ;



- Des shunts artério-veineux (glomus) ;
- De nombreux canaux et glandes eccrines.

e-Aisselles et creux inguinaux :

La peau de ces régions est comparable, ses caractéristiques principales sont :

- Un épiderme fin ;
- L'abondance de glandes apocrines ;
- De nombreux follicules pileux obliques ;
- De nombreuses glandes eccrines .

### 7. Vascularisation et innervation :

a- vascularisation :

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le réseau vasculaire sanguin principal de la peau est situé dans le derme et naît de vaisseaux plus volumineux situés dans la graisse sous cutanée. On peut identifier deux plexus principaux dans le derme réticulaire :

- Un plexus vasculaire profond, près de la jonction avec l'hypoderme ;
- Un plexus vasculaire superficiel, près de la jonction avec le derme papillaire.

Le derme contient plusieurs anastomoses artério-veineuses comprenant des shunts très spécialisées : glomus.

Les annexes cutanées sont vascularisées par des branches des vaisseaux reliant les plexus vasculaires superficiel et profond.

b- innervation :

Le réseaux nerveux cutané est situé également dans le derme et comprend :

- Un important réseau amyélinique provenant du système nerveux végétatif ;
- Un système afférent myélinisé et amyélinique, appartenant au système nerveux sensitif.

La détection des sensations cutanées fait intervenir de nombreuses terminaisons nerveuses :

- Les terminaisons nerveuses libres : sensibles à la douleur et à la température ;
- Les corpuscules de Pacini : sensibles à la pression et aux vibrations ;
- Les corpuscules de Meissner : sensibles au toucher ;
- Les cellules de Merkel et leurs connexions nerveuses : sont des récepteurs tactiles d'adaptation lente.

## B- Physiopathologie du mélanome : [8, 9, 10, 11]

### 1. le développement normal des mélanocytes :

#### a- Origine de la lignée mélanocytaire et migration des mélanoblastes :

Les mélanocytes cutanés proviennent de cellules progénitrices hautement mobiles de la crête neurale (CCN) qui migrent jusqu'à la peau lors des premières étapes du développement embryonnaire. Les cellules de la crête neurale sont pluripotentes, elles peuvent se différencier en neurones et cellules gliales ou en mélanocytes. La régulation de cette différenciation en mélanocyte est sous le contrôle de nombreuses protéines telles que les facteurs de transcription Pax3 (paired box gene 3). Le lignage mélanocytaire est établi à partir d'un nombre restreint de cellules de la crête neurale appelées « mélanoblastes fondateurs », Ces mélanoblastes prolifèrent intensément et migrent dorso-latéralement entre les somites vers la périphérie de l'embryon au niveau troncal. Ils envahissent ensuite le derme, puis l'épiderme pour devenir des mélanocytes.

#### b- La régénération physiologique des mélanocytes :

L'incroyable longévité de la pigmentation des cheveux et des poils durant la vie adulte suggère fortement la présence de cellules possédant les mêmes caractéristiques qu'une cellule souche : localisée dans une niche protégée, survivant

dans un état quiescent et possédant la capacité de se diviser et se différencier indéfiniment. Ces cellules souches adultes servant à régénérer les mélanocytes sont appelées « cellules souches de mélanocytes » (CSM) et se retrouvent au niveau du renflement («bulge») de chaque follicule pileux.

De nombreux problèmes de dépigmentation sont le résultat de la perte de ces cellules CSM dans le follicule pileux.

## 2- La physiopathologie cellulaire :

### a-Le modèle linéaire :

Le développement d'un mélanome à partir de mélanocytes sains et la progression de la maladie peuvent se décomposer en plusieurs étapes successives selon le modèle de la progression linéaire :

- 1-L'apparition d'un naevus bénin est caractéristique d'une prolifération aberrante de mélanocytes et présente un niveau plus ou moins élevé de dysplasie (naevus atypique). La grande majorité ne donne jamais lieu à tumeur maligne.
- 2-Dans quelques cas, il s'en suit une phase de croissance radiale où les cellules acquièrent la capacité à proliférer au niveau de l'épiderme.
- 3-Durant la phase de croissance verticale, les cellules acquièrent un caractère invasif et commencent à envahir le derme et les tissus sous-cutanés.
- 4-Enfin, le mélanome métastase et les cellules disséminent à travers les réseaux sanguins et lymphatiques pour envahir des organes distants.

Selon ce modèle de progression tumorale linéaire classiquement admis, toutes les cellules sont potentiellement tumorigènes et c'est l'instabilité génétique qui conditionne l'évolution de la maladie.

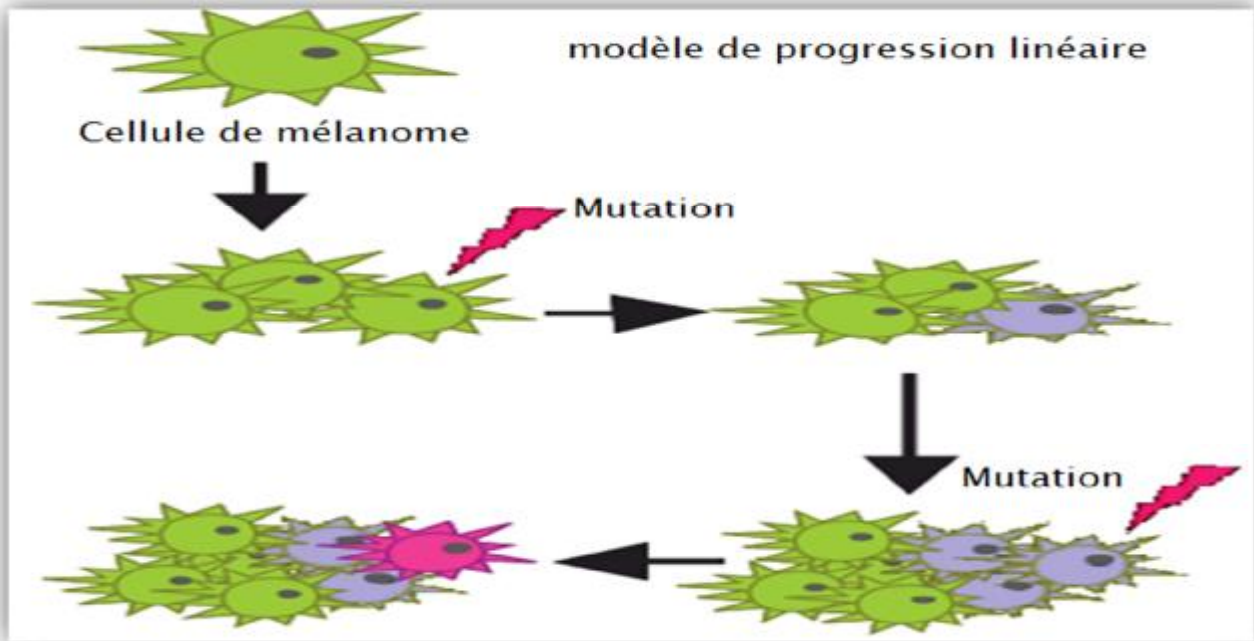


Figure 10 : modèle de progression linéaire [8]

b- Les autres modèles :

Seuls 36% des mélanomes se développent sur un nævus préexistant, indiquant que la majorité des mélanomes surviennent à partir d'une peau saine et ne suivent pas ce modèle de progression linéaire. D'autres modèles de progression du mélanome ont ainsi été développés :

- le modèle des cellules souches cancéreuses : seule une faible proportion des cellules est responsable de la tumorigénèse. Ce modèle propose qu'une sous-population possédant certaines caractéristiques des cellules souches somatiques est capable de proliférer et de donner des cellules filles différenciées formant la masse tumorale permettant de maintenir la croissance tumorale.
- Le modèle de l'interconversion : propose que l'hétérogénéité tumorale résulte de l'expression ou de la réexpression de certains gènes en réponse à des stimuli du micro-environnement. Ainsi, les cellules tumorales seraient capables de passer d'un état de cellules prolifératives à un état de cellules invasives ou encore différenciées.

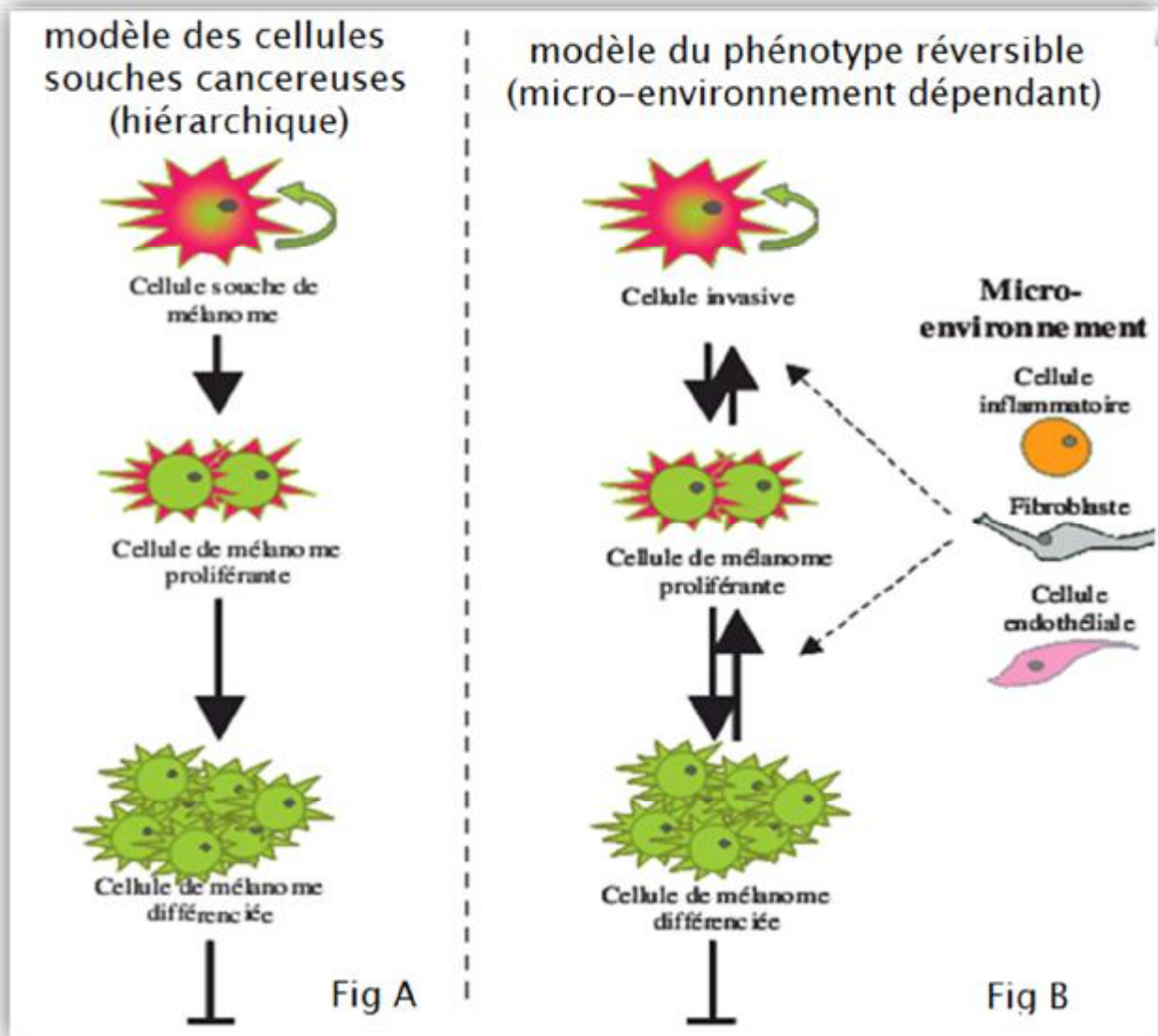


Figure 11 : schéma montrant le modèle des cellules souches cancéreuses (A) et le modèle du phénotype réversible (B) [8]

### 3 La physiopathologie moléculaire :

#### a- Le passage d'un naevus à un mélanome primaire :

Le passage d'un naevus bénin à un naevus dysplasique est caractérisé par une expansion clonale, une réduction de l'apoptose et une diminution de la sénescence des mélanocytes. Cette phase est caractérisée par des altérations génétiques ou épigénétiques affectant la régulation du cycle cellulaire, la prolifération et l'apoptose. Les gènes mutés sont pour la plupart des oncogènes ou des suppresseurs de tumeurs et sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation :

- Ø La voie des MAPK impliquant la cascade d'activation RAS/RAF/MEK/ERK contrôle la prolifération et la survie cellulaire. Cette voie de signalisation joue un rôle particulièrement important dans le cas du mélanome avec une hyper activation retrouvée dans 80% des cas. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à cette activation tels que la production par voie autocrine de facteurs de croissance, la modification des récepteurs à tyrosine kinase ou des mutations activatrices dans les effecteurs de la voie comme RAS ou RAF. Le gène c-KIT est suractivé dans certains cas de mélanome par mutation ou augmentation du nombre de copies du gène. Des mutations activatrices de NRAS ont également été identifiées dans 15 à 30% des mélanomes.
- Ø La voie PI3K/AKT est également fréquemment dérégulée dans le mélanome, La mutation PI3K $\alpha$  retrouvée dans les pathologies cancéreuses n'est présente que dans 3% des mélanomes métastatiques. La perte de PTEN par mutation ou mécanisme épigénétique est observée dans 5 à 30 % des mélanomes en stades terminaux.
- Ø La voie p53 et la voie Wnt/ $\beta$ -caténine ont également été impliquées dans le développement du mélanome, mais ne sont observées que dans moins de 10% des cas.

Tableau 1 : Fréquence des mutations au cours du développement du mélanome [8]

Type de gène	Gène	Type d'altération et fréquence dans le mélanome en pourcentage (%)
Proto-oncogènes	BRAF	Muté dans 50-70% des cas
	NRAS	Muté dans 15-30% des cas
	AKT3	Surexprimé
Suppresseurs de tumeurs	CDKN2A	Supprimé, perdu ou sous-exprimé dans 30-70% cas
	PTEN	Supprimé ou perdu dans 5-20% des cas
	APAF-1	Sous-exprimé dans 40% des cas
	P53	Perdu ou muté dans 10% des cas
Autres	Cyclin D1	Amplifié dans 6-44% des cas
	MITF	Amplifié dans 15-20% des cas

Plusieurs gènes, oncogènes, supresseurs de tumeurs ou autres sont dérégulés dans le mélanome. La fréquence et le type d'altérations rencontrées pour chacun d'entre eux sont indiqués dans le tableau suivant :

Tableau 2 : La fréquence des différentes mutations dépend du type de mélanome [8]

Type de lésion	Mutation BRAF	Mutation NRAS	Mutation c-KIT
Mélanome cutané non lié à l'exposition chronique au soleil	59%	22%	0%
Mélanome cutané lié à l'exposition chronique au soleil	11%	15%	2%
Mélanome des muqueuses	11%	5%	20%
Mélanome acral	23%	10%	15%

Les mutations observées au cours du développement moléculaire de la pathologie du mélanome dépendent fortement du type de mélanome considéré. Les mutations des voies BRAF/NRAS sont plus fréquentes sur les mélanomes cutanés et les mutations c-KIT se retrouvent dans les mélanomes acraux et des muqueuses.

b- Invasion du derme et des vaisseaux sanguins et lymphatiques :

Les cadhérines sont des protéines favorisant les communications intercellulaires et sont particulièrement liées à la progression tumorale métastatique. La transition entre la phase de croissance radiale et la phase de croissance verticale est caractérisée par un échappement au contrôle des kératinocytes et une capacité à envahir les couches fibroblastiques du derme. Ce phénomène se caractérise par une perte d'expression de la E-cadhérine et une augmentation de l'expression de la N-cadhérine typique d'une transition épithélio-mésenchymateuse notamment médiée par la voie BRAF. En diminuant l'expression de la E-cadhérine, les cellules de mélanome parviennent à réduire leurs interactions avec les kératinocytes qui contrôlent la prolifération et le comportement normal des mélanocytes sains.

A l'inverse, l'augmentation du niveau d'expression de la N-cadhérine et de protéines associées permet aux cellules de mélanome d'interagir avec les fibroblastes du stroma dans le derme ainsi qu'avec les cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux.

L'invasion du derme et des vaisseaux sanguins et lymphatiques annonce le début du processus de métastase, un processus qui se déroule en plusieurs étapes suivant le schéma suivant :



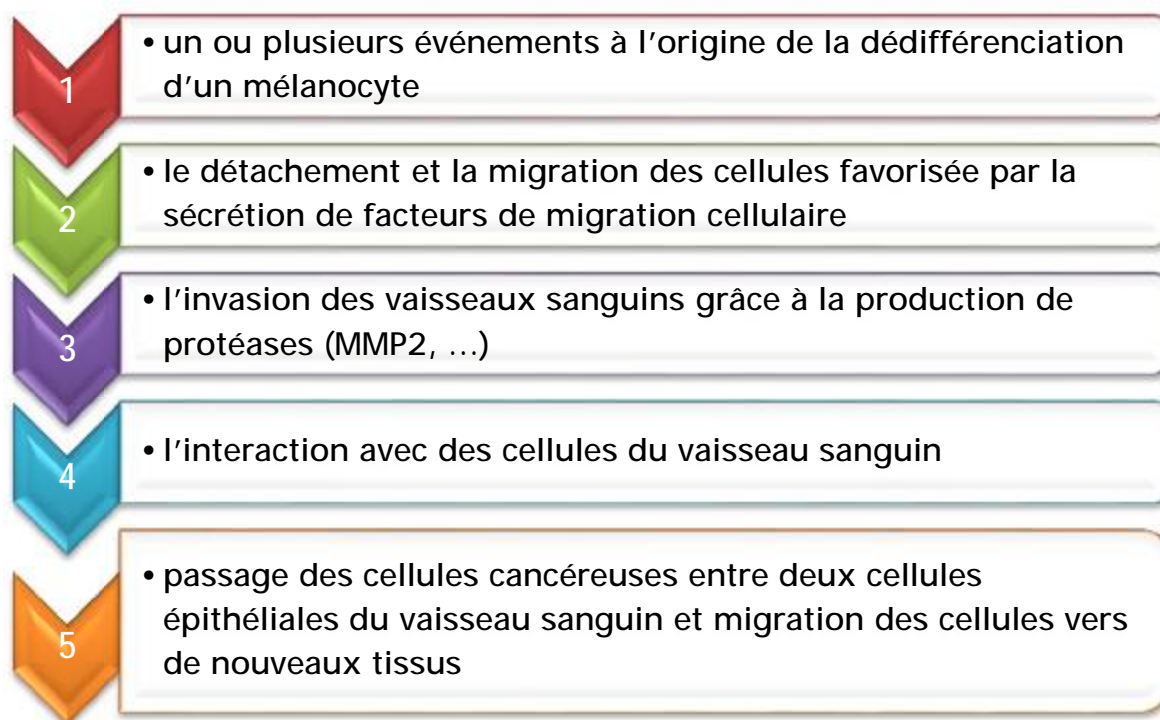


Figure 12 : les différentes étapes dans le processus de métastases [8]

## II- Epidémiologie :

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. 2

### A- Epidémiologie descriptive :

#### 1. Fréquence :

Le mélanome cutané représente 5 à 7% des cancers de la peau selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 2009 et se classe au 12ème rang des cancers les plus fréquents avec près de 200 000 nouveaux cas diagnostiques par an dans le monde.

- 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. [12]

En France, 14 325 nouveaux cas de mélanomes cutanés projetés en 2015 en France métropolitaine (7 083 hommes et 7 242 femmes) et 1 773 décès (1 033 hommes et 740 femmes), ce cancer représente 3,7 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. [13]

- aux Etats-Unis : Le mélanome représente moins de 2% des cas des cancers de la peau mais provoque une grande majorité de décès et les estimations de l'American Cancer Society pour le mélanome aux Etats-Unis pour 2015:
  - § Environ 73 870 nouveaux mélanomes seront diagnostiqués (environ 42 670 chez les hommes et 31 200 chez les femmes)
  - § Environ 9940 personnes sont attendues à mourir d'un mélanome (environ 6640 hommes et 3300 femmes). Et les taux de mélanome ont été en hausse pendant au moins 30 ans. [14]
- 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.

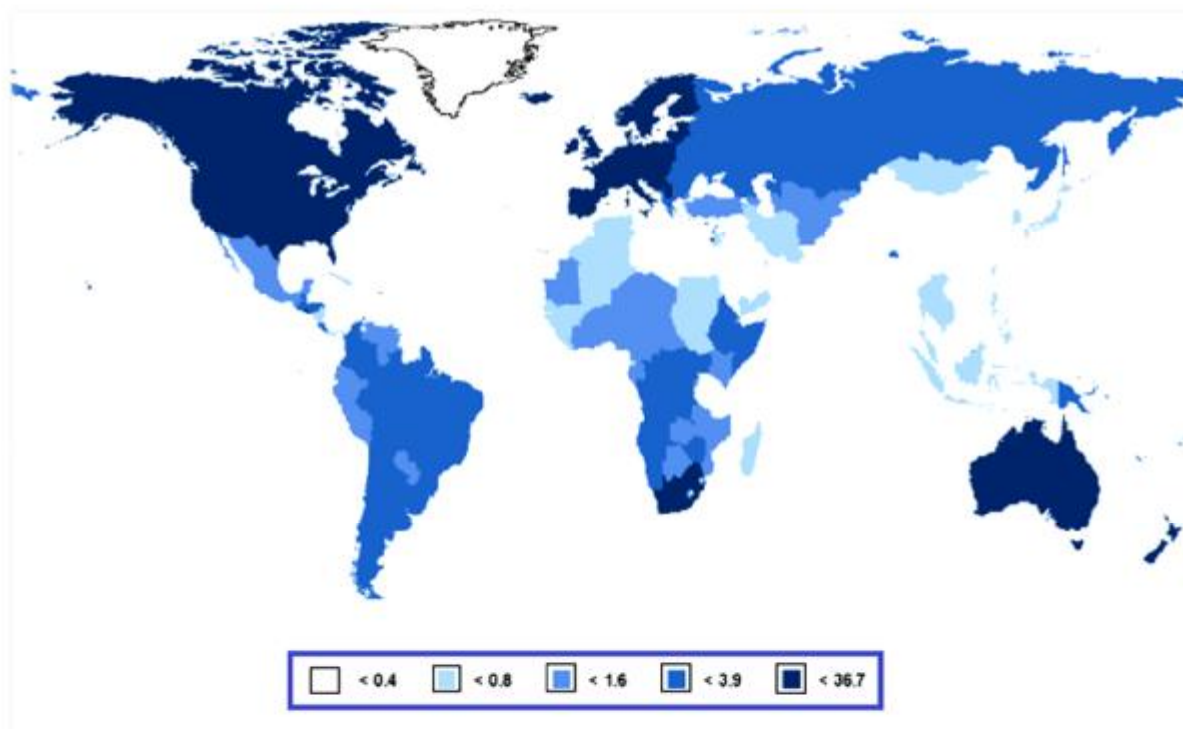


Figure 13 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence) [8]

Au Maroc, les cancers cutanés occupent le deuxième rang après les cancers digestifs, le mélanome occupe la troisième position après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Une étude du registre hospitalier des cancers du service d'anatomopathologie CHU Hassan II - FES entre 2004 et 2010 a montré que le mélanome représente 3,89% de l'ensemble des cancers cutanés. [15]

### Répartition des cancers cutanés selon le nombre de cas

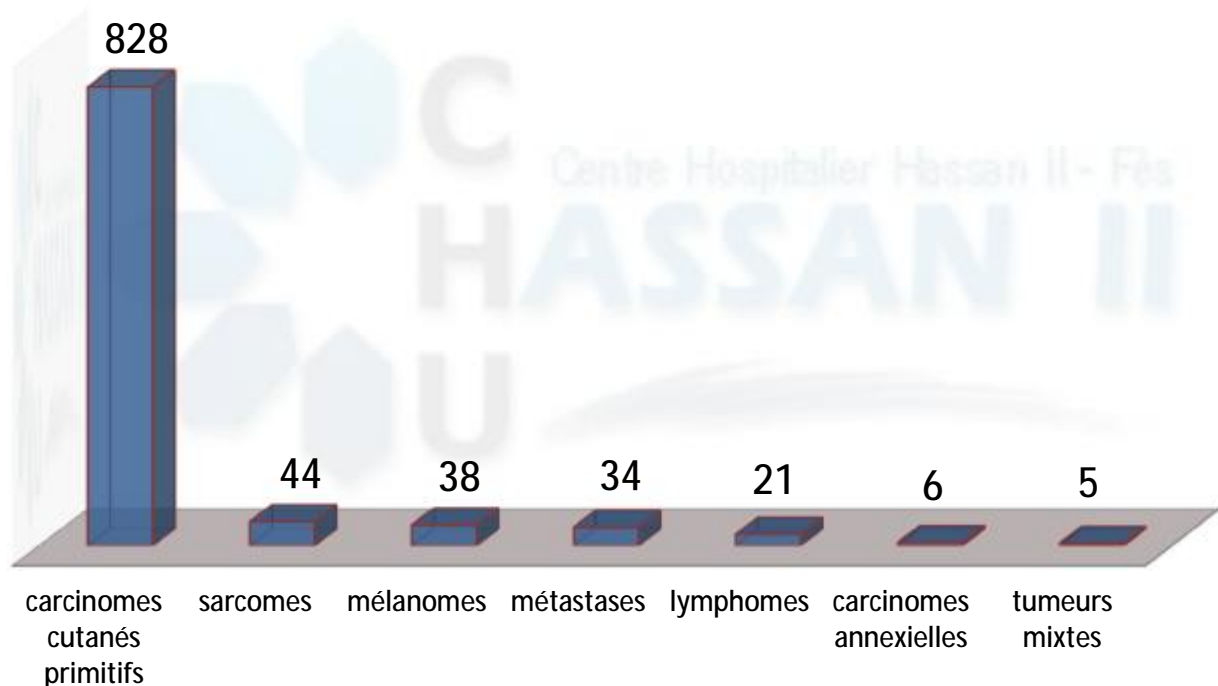


Figure 14 : répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU Hassan II-FES entre 2004 et 2010 [15]

#### 2. l'âge de survenue :

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen selon différentes études de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. En fait, il est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes (en particulier les jeunes femmes). [14]

Au Maroc, et selon la précédente étude, L'âge moyen de survenue était de 56,3 ans avec un âge médian de 60 ans. Aucun cas de mélanome n'a été enregistré chez des enfants, l'âge le plus jeune étant de 18 ans et 75% des cas avaient entre 47 et 70,5 ans. [15]

### 3. Le 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. [16]

La sex-ratio standardisée mondial est de 1,08 H/F. [17]

### 4. La topographie :

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

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. [18]

## B- Epidémiologie analytique :

### 1. Les facteurs de risque intrinsèques : [19, 20, 21]

Environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte de « mélanome familial », défini par 2 personnes au moins atteintes de mélanome dans une famille (surtout si elles sont apparentées au premier degré). Ces personnes ont souvent au cours de leur vie plusieurs mélanomes primitifs différents. Plusieurs gènes semblent impliqués dans la transmission familiale du mélanome le principal étant CDKN2A, gène suppresseur de tumeur.

D'autres facteurs sont également génétiquement transmis :

- la sensibilité de la peau au soleil qui est définie par le phototype. Les sujets à peau claire, à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides sont les plus sensibles au soleil (phototypes I-II). Le phénotype. « Roux » est lié aux variantes du gène du récepteur de la mélocortine (MC1R) dont certains sont associés au risque de mélanome.



Figure 15 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick).

- le nombre, la taille et l'aspect des nævus. Une forme particulière est le «syndrome du nævus atypique» défini par la présence en grand nombre de nævus ( $N > 50$ ), souvent de grande taille ( $> 6$  mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, polychromie), et pouvant aussi siéger en peau non exposée au soleil (cuir chevelu, fesses et seins chez la femme).

- le xeroderma pigmentosum, une affection autosomique récessive, elle associe une photosensibilité cutanée et oculaire, un aspect poikilodermique et un défaut des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN après l'action des UV, ce qui favorise la survenue de multiples tumeurs cutanées : tumeurs bénignes (kératoses actiniques, kérato-acanthomes) et surtout les cancers cutanés (carcinomes spino et basocellulaire, mélanome) sur les zones exposées aux UV. Des anomalies neurologiques sont associées dans environ 20% des cas.



Figure 16 : xeroderma pigmentosum de la face et des yeux [22]

## 2. Les facteurs de risque extrinsèques :

### Ø L'exposition solaire : [23]

L'exposition au soleil et plus largement aux rayonnements ultraviolets joue un rôle déterminant dans la progression de la maladie et on estime que 65 à 95% des mélanomes sont causés par une exposition solaire. L'exposition solaire durant l'enfance est notamment incriminée puisqu'elle représente 50 à 80% des dégâts solaires encourus sur l'ensemble de la vie. L'exposition solaire provoque, chez les enfants, le développement de naevus pigmentaires qui sont des facteurs de risque pour le mélanome.

Les trois types de rayonnements ultraviolets émis par le soleil (UVA, UVB, UVC) se distinguent par leur intensité, leur longueur d'onde et leur capacité à pénétrer la peau plus ou moins profondément. Les UVA représentent 95% des UV qui arrivent à la surface de la terre, les UVB, 5%. Les UVC sont quant à eux filtrés par la couche d'ozone. Alors que l'on croyait auparavant que seuls les rayons ultraviolets très énergétiques (UVB) provoquaient des cancers, on sait aujourd'hui que les ultraviolets moins énergétiques (UVA) y contribuent autant.

Les UVB et UVA agissent chacun à leur façon :

- Les UVB en pénétrant dans la peau, agissent par un mécanisme direct en provoquant des mutations au niveau des gènes des cellules ;
- Les UVA agissent quant à eux principalement par un mécanisme indirect en induisant la libération de radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et les noyaux ;
- Les UVB ne dépassent pas l'épiderme, les UVA atteignent le derme.



**Ø Notion de traumatisme : [24, 25]**

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome acrolentigineux est due dans 25 à 55 % des cas à un traumatisme en s'appuyant sur le fait que ces mélanomes surviennent dans des zones supportant du poids et sur leur prépondérance au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes. La notion de traumatisme est actuellement controversée, dans l'étude rétrospective de Kaskel qui a conclu que sur la base épidémiologique et la recherche clinique et scientifique à ce jour, il semble n'y avoir aucune preuve du rôle de traumatisme dans la pathogenèse du mélanome.

**Ø Immunodépression et infection : [26]**

Le risque de mélanome malin est 80% plus élevé chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, et 23% plus élevé chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse.

Les immunosuppresseurs (azathioprine et la cyclosporine) sont classés comme causes de tous les types de cancer de la peau.

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

### III- Diagnostic positif :

Le diagnostic du mélanome, suspecté cliniquement par inspection parfois aidée d'un dermatoscope, est affirmé par l'examen anatomopathologique qui conditionne également la décision thérapeutique initiale et l'évaluation du pronostic.

#### A- L'anamnèse : [19]

L'interrogatoire du patient est indispensable, précise l'âge, le terrain, le profil évolutif des lésions et recherche les antécédents à risque de mélanome :

- ü les antécédents familiaux de mélanome, ou d'un autre cancer
- ü les antécédents personnels de mélanome (risque de second mélanome = 5 à 8 %), ou d'un autre cancer
- ü les antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil, ou d'usage antérieur d'un lit de bronzage.
- ü immunosuppression
- ü nævus congénital géant
- ü grand nombre de grains de beauté
- ü grains de beauté anormaux
- ü grand nombre de taches de rousseur
- ü sensibilité au soleil ou incapacité de bronzer.

#### B- L'examen clinique : [19, 27,28]

La « règle de l'ABCDE » permet d'identifier certains nævus qui sont susceptibles d'évoluer en mélanomes. Selon cette règle, un mélanome est habituellement :

- ü une lésion asymétrique (A)
- ü une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques

- ü une lésion à couleur (C) hétérochrome (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)
- ü une lésion avec un diamètre (D) supérieur à 6 mm (critère non spécifique)
- ü une lésion d'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief). Un prurit ou un saignement au contact sont également possibles quand la tumeur progresse.

Le signe du « vilain petit canard » ou méthode cognitive visuelle est un concept récent, introduit en 1998 par Grobet et al, fondé sur l'examen visuel différentiel des naevus d'un patient donné, considérant que, très souvent, un mélanome présentera un aspect original par rapport aux autres naevus de ce patient, qui, eux, appartiennent en général à un très petit nombre de groupes de similitude perçue (GSP). Cette approche est complémentaire à l'approche classique employée quotidiennement par les dermatologues qui consiste à repérer les signes visuels de malignité de manière absolue, quelque soit le(s) type(s) des naevus du patient.

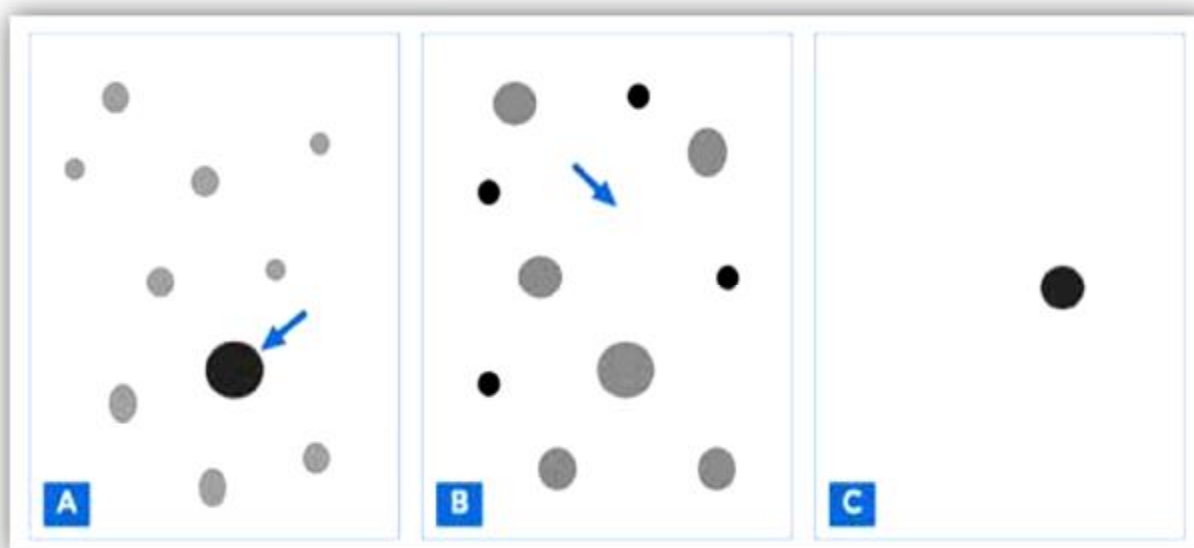


Figure 17 : Trois exemples « d'un vilain petit canard » [27]

Le tableau suivant résume les différences cliniques entre naevus et mélanome :

Tableau 3 : différence clinique entre mélanome et Naevus [28] :

	Naevus	Mélanome
Couleur	Brune, homogène ou bichrome	Hétérochrome, notamment présence de zones grises et/ou blanches
Forme	Globalement régulière et symétrique	Globalement irrégulière, parfois tumeur symétrique et régulière de croissance rapide
Taille	Inférieur à 6 à 7mm, certains supérieurs à 1cm	Supérieur à 1cm, il existe cependant des mélanomes inférieurs à 5mm
Bords	Réguliers	Irréguliers, encochés
Altération de surface	Habituellement absente, parfois surface mamelonnée	Souvent surface normale, mais possibilité d'ulcérations
Evolutivité	Grandit pour atteindre une taille définitive	Croissance et modification continues

### C-Dermoscopie [29]

#### 1-Intérêt :

La difficulté du dépistage précoce est que le mélanome peut ressembler à un nævus, et que si l'un est relativement rare, l'autre est extrêmement fréquent. L'enjeu de la dermoscopie est donc double : augmenter le nombre de mélanomes dépistés de faibles épaisseurs, et réduire le nombre de lésions bénignes retirées et surveillées. Toutefois, l'examen dermatoscopique est hautement opérateur-dépendant et il repose sur une analyse de distribution de couleur comme reflet de la malignité et il est donc soumis aux mêmes pièges lorsque la couleur reflète mal ou pas le désordre architectural de la tumeur.

## 2-rincipe :

Une grande partie de la lumière visible est réfléchiée par la couche cornée car la densité optique et l'index de réfraction de la peau sont différents de ceux de l'air. La dermoscopie est un examen en épiluminescence qui permet de visualiser des éléments dans le derme réticulaire, non visibles à l'œil nu, en réduisant cette réflexion et en ajoutant un système optique grossissant.

## 3-Stratégie diagnostique :

Pour analyser une lésion pigmentée et donc évaluer si cette lésion est possiblement un mélanome, il faut répondre à deux questions :

**Question 1** : la lésion est-elle mélanocytaire ou non mélanocytaire ?

Pour répondre à cette question, on utilise un algorithme en six points qui consiste à rechercher dans une première étape les signes positifs d'une lésion mélanocytaire, et éliminer dans la deuxième étape un naevus bleu, une kératose séborrhéique, un carcinome basocellulaire, et un angiome ou angiokératome. Si l'on n'a pas de signes positifs de lésion mélanocytaire, et que l'on a éliminé les quatre diagnostics cités, on conclut par défaut à une lésion mélanocytaire. La figure ci-dessous nous détaille cette démarche :

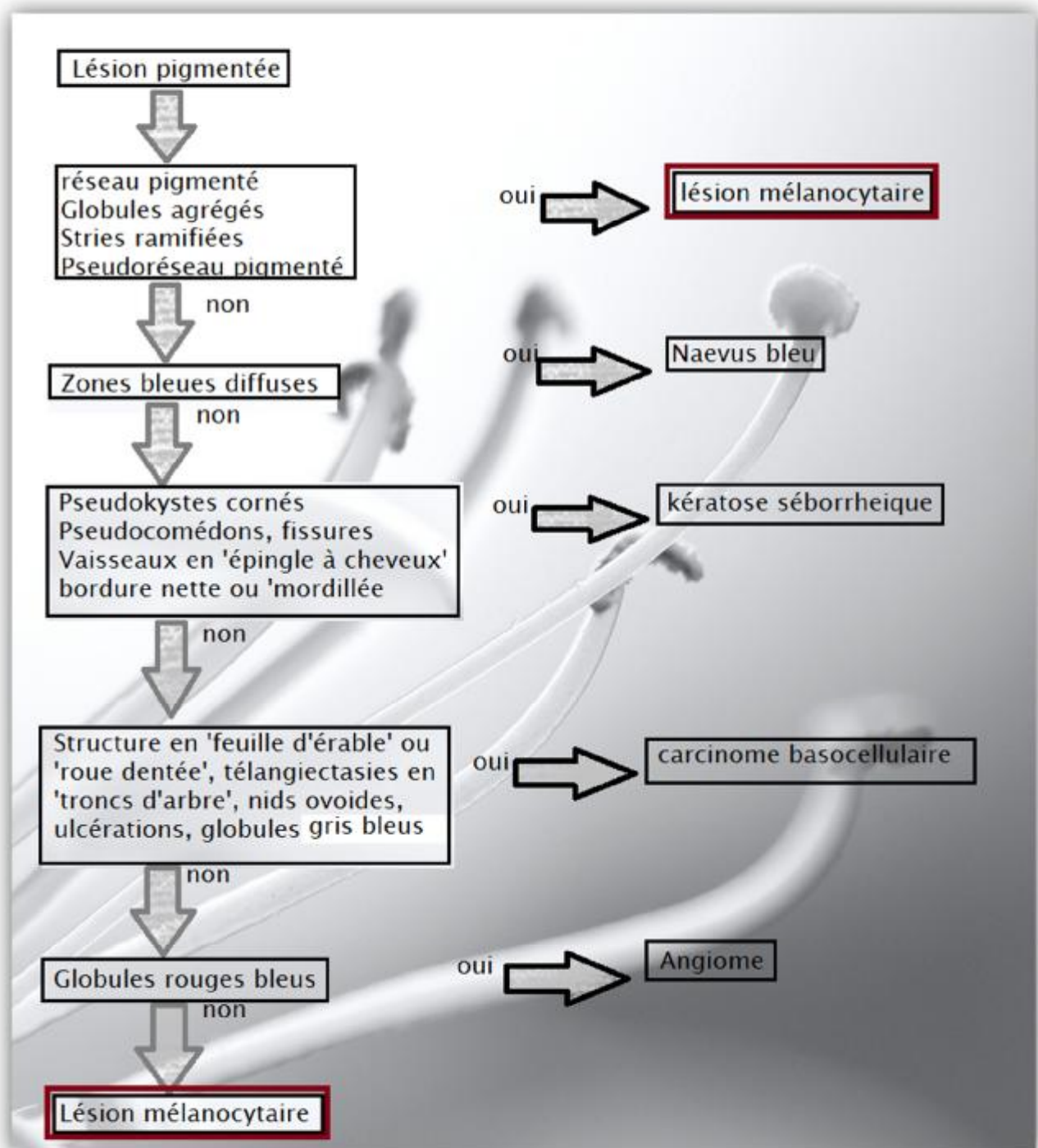
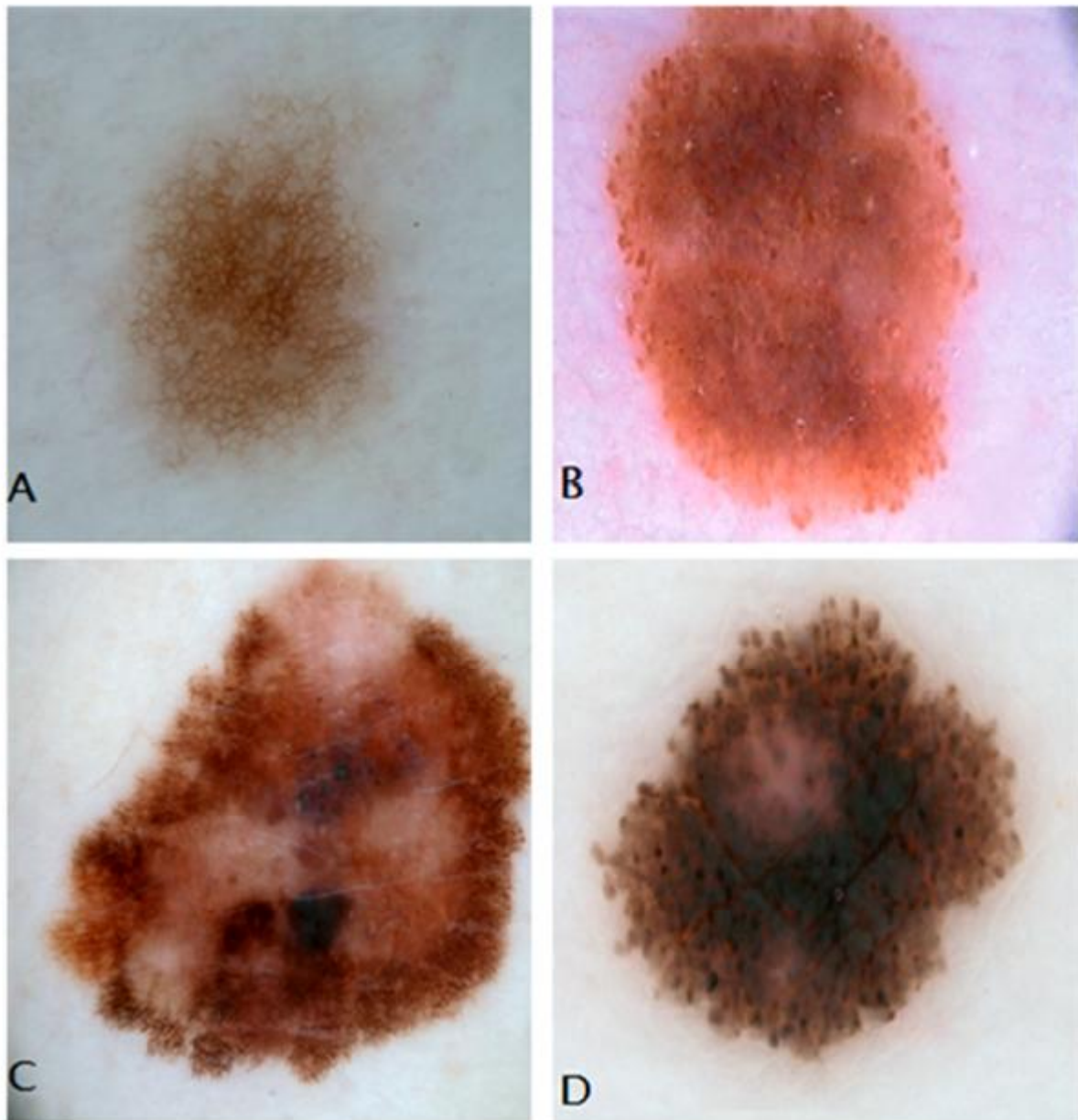


Figure 18 : Arbre décisionnel. Détermination en six étapes du caractère mélanocytaire d'une lésion pigmentée [29]



A: réseau pigmenté    B: pseudopodes en périphérie  
C: stries ramifiées    D: globules bruns agrégés

Figure 19 : critères positifs d'une lésion mélanocytaire par dermoscopie [29]

**Question 2** : La lésion est-elle bénigne, suspecte ou maligne ?

- Règle « asymétrie, bords, couleur, structures dermoscopiques» (ABCD):

La règle ABCD permet avec des critères simples de calculer un score, le score dermoscopique total (SDT), qui permet de classer les lésions mélanocytaires en bénignes, malignes ou suspectes. L'asymétrie d'une lésion en dermoscopie tient compte non seulement du contour, mais également de la couleur et de l'architecture. Si la lésion est parfaitement symétrique, le score d'asymétrie est de 0, si l'on a un axe de symétrie, le score est de 1, et si l'on n'a pas d'axe de symétrie le score est de 2. Le score des bords d'une lésion est évalué en découpant les bords de la lésion en huit zones. Chaque bord qui se termine de manière abrupte et irrégulière, et non en s'effaçant progressivement vers la périphérie, compte pour un point. En dermoscopie, il existe six couleurs : blanc, rouge, brun clair, brun foncé, gris-bleu et noir. Pour chaque couleur présente on ajoute un point en plus. Le score « couleur » va donc de 1 à 6.

La dernière partie donne un point à chacune de ces structures dermoscopiques suivantes : aire sans structure, réseau pigmenté, stries radiaires, points et globules.

On obtient le score SDT en ajoutant le score d'asymétrie multiplié par 1,3, plus le score des bords multiplié par 0,1, plus le score couleur multiplié par 0,5, plus le score dermoscopique multiplié par 0,5. Une lésion avec un score inférieur à 4,75 est considérée comme bénigne, entre 4,75 et 5,45 comme une lésion suspecte, et supérieur à 5,45 comme une lésion maligne.

- Autres algorithmes :
  - ü L'algorithme Australien de Menzies ;
  - ü La liste italienne en sept points ;
  - ü L'analyse des patrons et le score CASH.



## D- Histologie :

### 1. histogénèse du mélanome : [30]

L'histogénèse des mélanomes se déroule sur un mode biphasique. Dans une première phase, l'extension est « horizontale » intra-épidermique, au-dessus de la membrane basale. Dans une seconde phase, l'extension est « verticale » avec envahissement du derme superficiel (phase micro-invasive), puis du derme profond et de l'hypoderme (phase invasive). Le mélanome a donc en règle :

- une composante intra-épidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe ou des thèques disposées irrégulièrement le long de la couche basale, associée à un envahissement des couches superficielles de l'épiderme par des cellules tumorales migrant de façon isolée et anarchique ;
- une composante dermique invasive parfois associée à une réaction inflammatoire

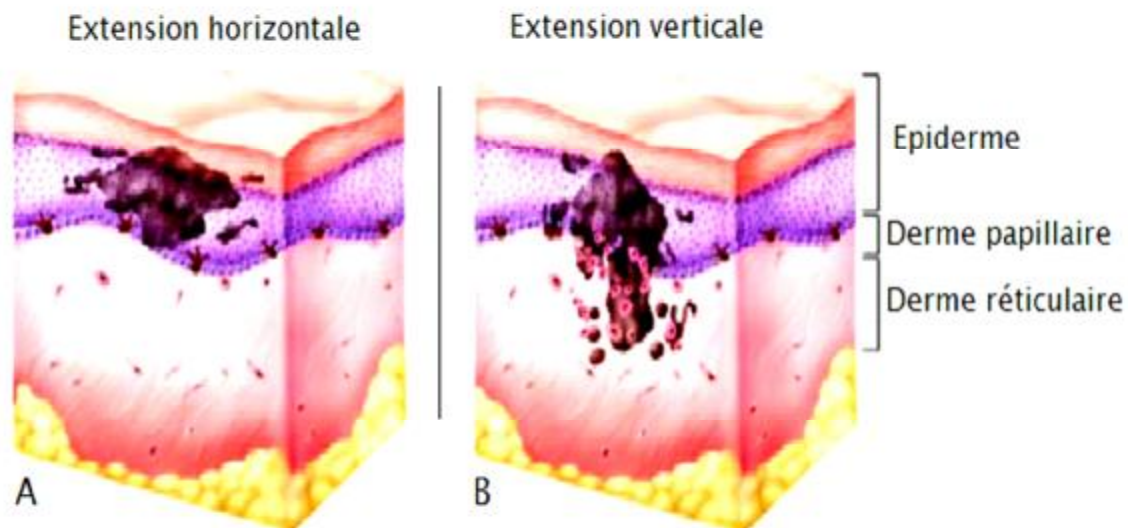


Figure 20 : mélanome en phase horizontale (A), mélanome en phase verticale (B) [30]

## 2. prélèvements et techniques de l'examen : [31]

La méthode la plus préférée est la biopsie-exérèse, doit être complète (proscrire les biopsies partielles sauf au niveau des ongles ou en cas de tumeur de très grande taille en vue de mettre en place une stratégie thérapeutique après le diagnostic positif), et en plein épaisseur de la lésion suspecte avec une petite marge de la peau d'apparence normale (environ 3 mm), ceci permet d'avoir un résultat fiable sur la nature histologique et le niveau d'envahissement. Il est important de documenter clairement les dimensions de la lésion dans la procédure du médecin, ainsi que la marge chirurgicale, cela servira de guide pour les marges chirurgicales supplémentaires qui peuvent être nécessaires si un mélanome est diagnostiqué.

Une biopsie simple de la lésion ne doit pas être effectuée sauf en cas d'une lésion dont la localisation rend l'exérèse complète difficile, ou d'une lésion unguéale.

Le cytodagnostic est parfois utile dans les tumeurs ulcérées ou suintantes.

L'examen extemporané n'est pas recommandé quelque soit la taille ou la localisation de la lésion en raison du risque important de faux-négatifs ou d'erreurs, sa seule indication reste le ganglion sentinelle.

Les marges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées à l'encre de chine, de préférence avant la fixation. Le prélèvement doit être immergé rapidement dans le flacon de fixateur. La lecture de la lame se fait sur des coupes histologiques standards en coloration usuelle de type hématoxyline/ Eosine. Pour les lésions de petites tailles de moins de 5mm, un plan de coupe passant par le centre de la lésion peut suffire. Pour les lésions de taille supérieure, plusieurs plans de coupe sont nécessaires. Ces étapes de la prise en charge des prélèvements ont été détaillées dans une étude prospective de 68 cas, faite au sein du service d'anatomopathologie CHU Hassan II-Fès en 2015.

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

### 3. le diagnostic positif histologique du mélanome : [32, 33]

#### a. la nature mélanocytaire :

Le mélanome est une prolifération maligne des mélanocytes présents le long de la jonction dermo-épidermique.

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

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

#### b. les critères de malignité :

##### ▼ Critères architecturaux :

Observés au faible grossissement. La nature maligne d'une lésion naevique est évoquée devant :

ü Asymétrie de la lésion

ü Mauvaise délimitation latérale, mais celle-ci peut manquer dans les mélanomes nodulaires.

ü Thèques mélanocytaires épidermiques confluentes, variables en taille et forme, disposées de façon désordonnée (pontage)

ü Prédominance de mélanocytes isolés intra-épidermiques, disposés de façon désordonnée

ü Composante dermique invasive sans gradient de maturation : dans un nævus, les cellules deviennent de plus en plus petites et «neuroïdes » dans le derme

moyen et profond. Dans le mélanome, elles restent habituellement de grande taille.

ü La présence d'éventuels embolus vasculaires ou d'une extension neurotrope est précieuse au diagnostic de malignité.

▼ Critères cytologiques :

Observés au fort grossissement :

ü Pléomorphisme nucléaire.

ü Nucléole proéminent

ü Mitoses atypiques, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

ü Pigment mélanique poussiéreux, verdâtre ou brunâtre

4. Les facteurs histopronostics : [34, 35]

4.1. Les critères principaux obligatoires dans le compte rendu :

a. 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

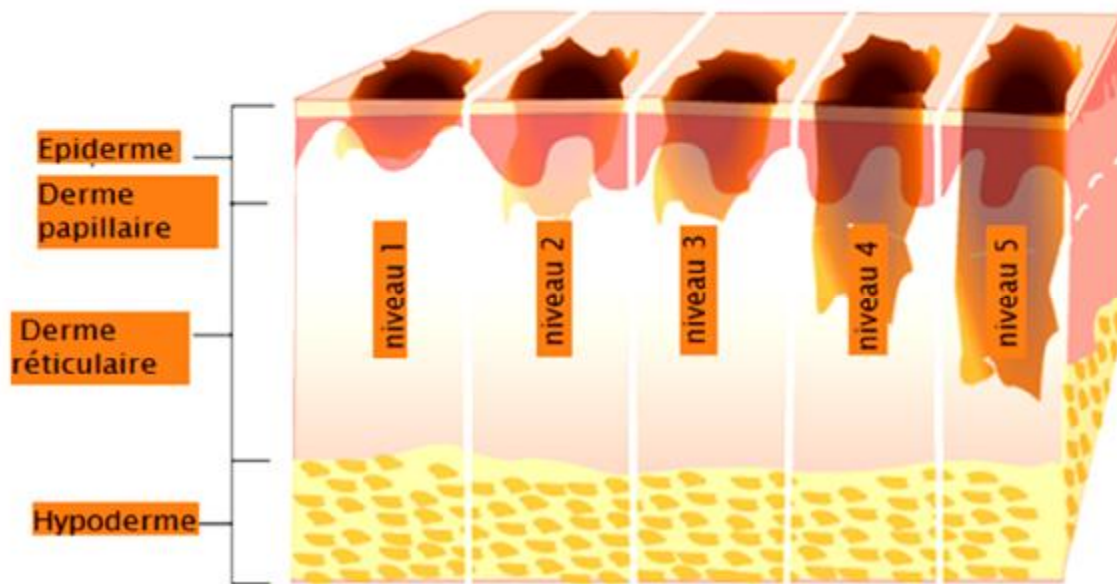


Figure 21 : niveaux de Clark [34]

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.

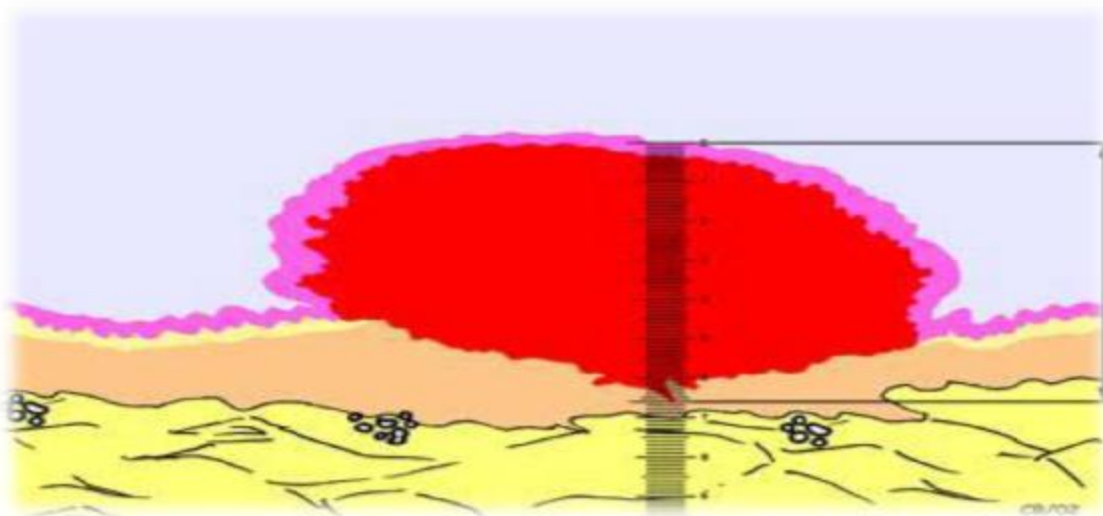


Figure 22 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [35]

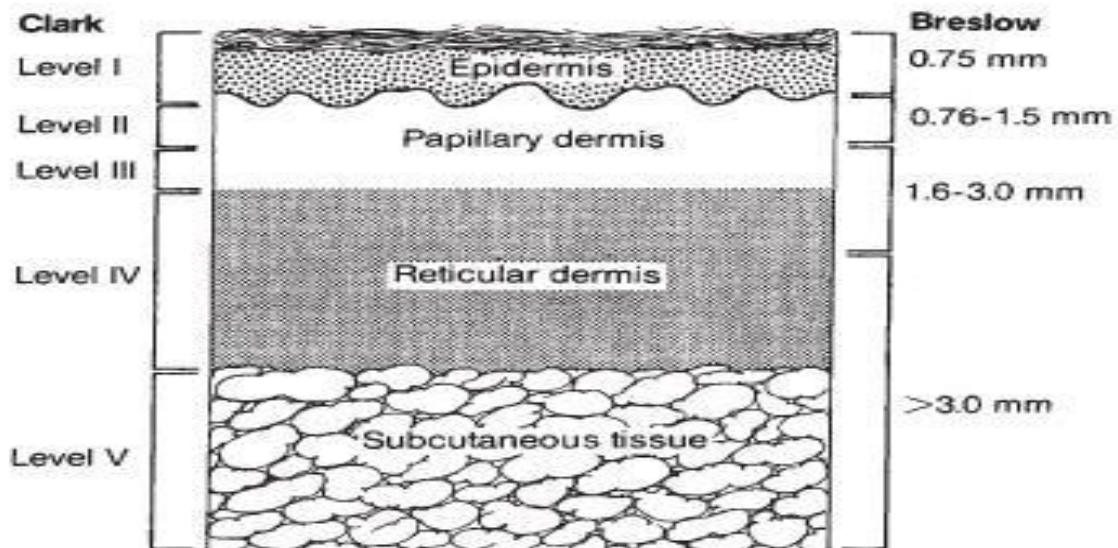


Figure 23 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow [35]

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)

4.2. Les critères accessoires :

Ø Type histologique : meilleur pronostic des mélanomes de Dubreuilh

Ø Activité mitotique : mauvais pronostic si  $>1$  mitose/champ au  $G \times 40$

- Ø Profil tumoral : mauvais pronostic pour les lésions polypôïdes et bon pour les planes
- Ø Type cellulaire : mélanome fusocellulaire pur est de meilleur pronostic
- Ø Pigment mélanique : le mélanome achromique serait de plus mauvais pronostic.

#### 5- Le compte rendu histologique : [35]

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.

## E. les formes anatomo-cliniques : [19, 31, 33]

### 1. Les formes classiques :

#### a. le mélanome à extension superficielle (SSM) :

Il survient plus fréquemment chez les sujets de 40 à 50 ans, avec une prédilection d'atteinte du dos chez les sujets de sexe masculin et des membres inférieurs chez les sujets de sexe féminin.

#### • Aspects sémiologiques :

Il s'agit d'une lésion pigmentée dont le caractère de malignité est recherché par le classique « ABCDE »:

A : Asymétrie

B : irrégularité des Bords, souvent encochés ou polycycliques

C : Couleurs inhomogènes (du brun au noir, bleu, zone dépigmentée, érythème).

D : Diamètre supérieur à 6 mm

E : Extension en surface ou évolutivité récente remarquée par le patient ou son entourage. L'évolutivité peut concerner outre la taille, la couleur et/ou le relief. Un saignement ou un prurit peuvent également être rapportés.

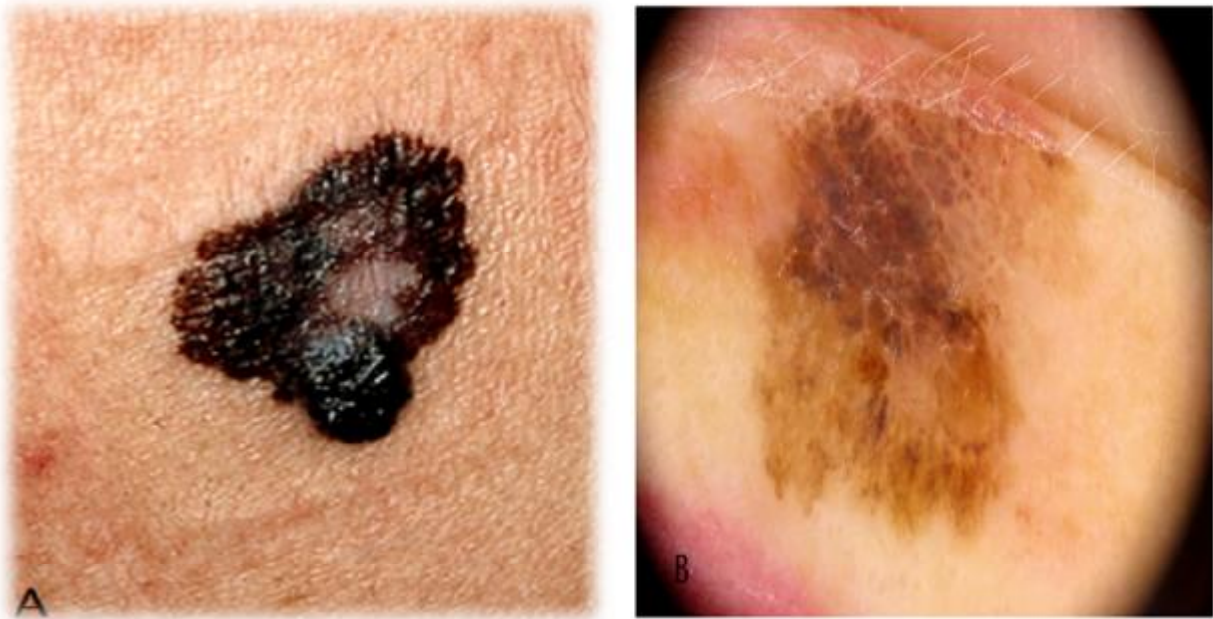
#### • Aspects histologiques :

ü Prolifération intra-épidermique de mélanocytes atypiques, isolés ou groupés en thèques

ü Migration intra-épidermique pagétoïde.

ü Composante invasive polyclonale au sein d'un stroma inflammatoire.





A: Mélanome superficiel extensif (SSM) avec un nodule invasif  
B: dermatoscopie: pigmentation hétérogène pavimenteuse régulière en haut et sans patron reconnaissable en bas faisant évoquer un SSM

Figure 24 : mélanome superficiel extensif (SSM) [19]

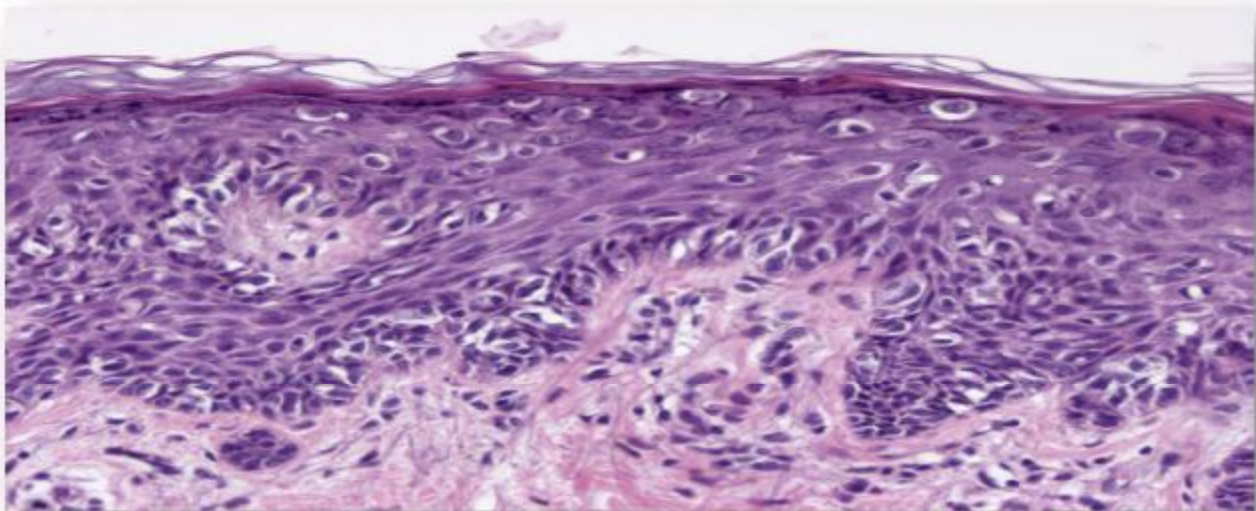


Figure 25 : mélanome superficiel extensif, aspect histologique. [33]

b. le mélanome acrolentigineux (ALM) :

Rare en occident où il représente 2 à 8% des cas, il s'agit de la forme la plus observée au Maghreb et en Afrique subsaharienne (49,3% au Maroc, 100% au Mali, 62% en Côte d'Ivoire, 76% en Algérie). De par sa localisation fréquemment cachée de la vue des patients, son diagnostic en est souvent fait à un stade tardif.

- Aspects sémiologiques :

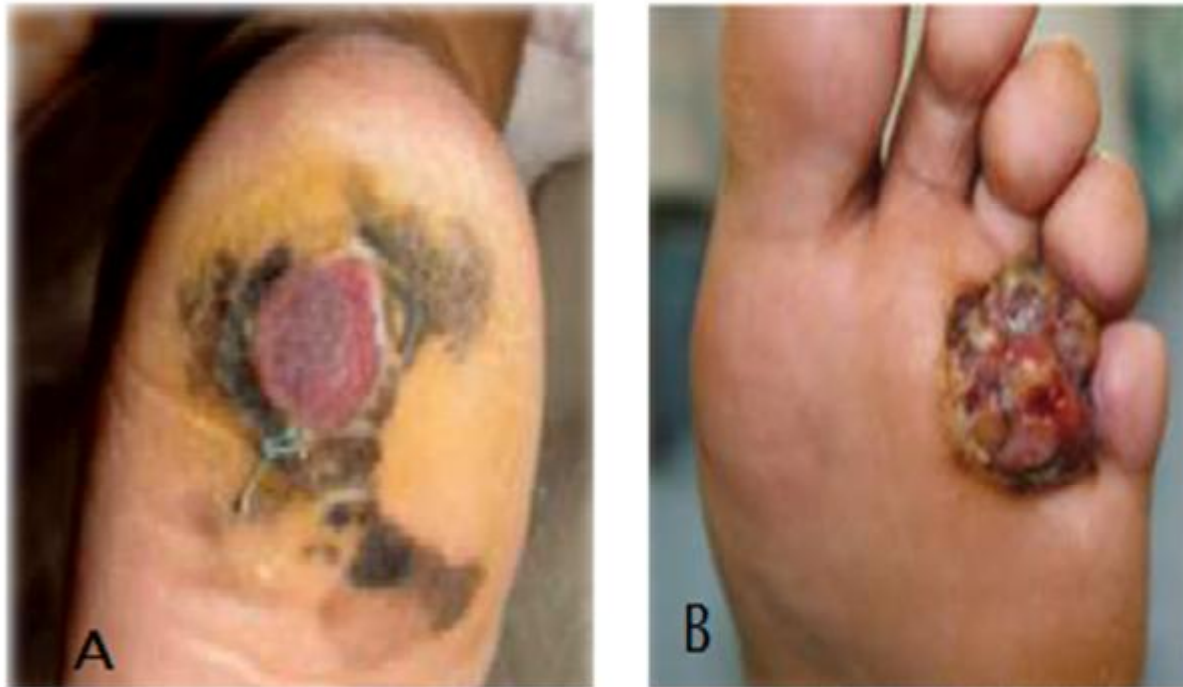
La lésion se présente sous forme d'une macule brune à noire, à bords irréguliers, siégeant volontiers sur le talon ou la région péri-unguéale et évoluant également en 2 phases, la phase verticale étant suspectée sur la présence d'un nodule ou d'une ulcération.

- Aspects histologiques :

- ü Hyperplasie épidermique

- ü Prolifération mélanocytaire lentigineuse atypique avec de longs dendrites

- ü Composante invasive : extension aux canaux sudoraux avec coulées périvasculaires



A: ALM du talon, Placard pigmenté de grande taille et de limites irrégulières avec zone ulcérée de la composante verticale  
B: ALM au stade de tumeur mamelonnée

Figure 26 : mélanome acral lentigineux (ALM) [31]

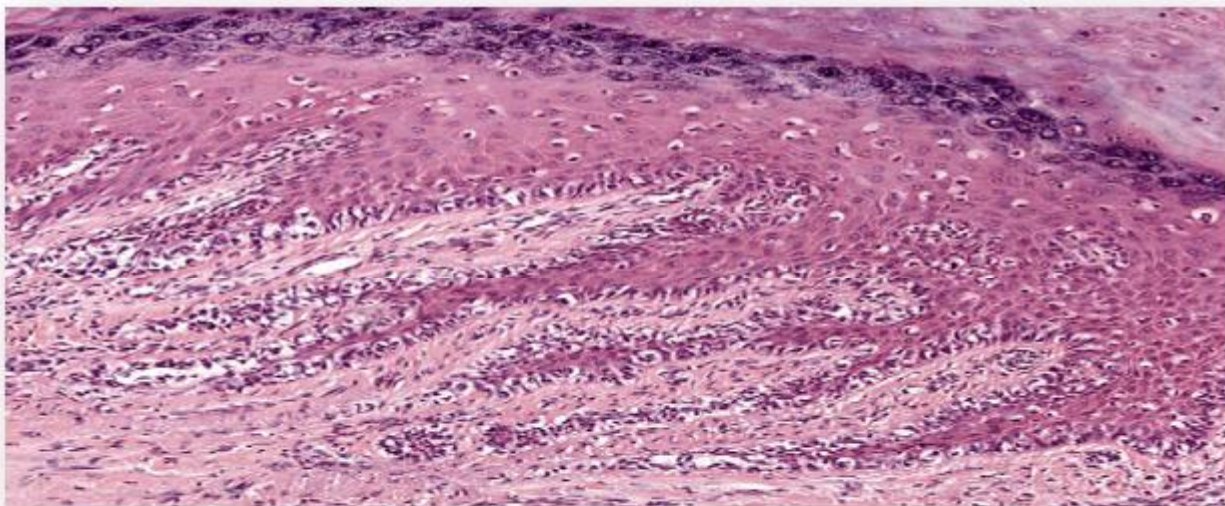


Figure 27 : mélanome acral lentigineux, aspect histologique [33]

c. le mélanome de Dubreuilh :

Il représente 5 à 10 % des mélanomes et présente de nombreuses particularités par rapport aux autres formes cliniques de mélanome :

Atteinte des zones photo-exposées, essentiellement le visage (tempes et régions malaires)

Survenue chez les sujets de plus de 60 ans, plus fréquemment de sexe féminin et ayant été exposés à un rayonnement solaire chronique

- Aspects sémiologiques :

Sa couleur est généralement plus claire (chamoix à bistre) mais pouvant chez certains être brune ou même noire. Il a une extension progressive et lente sur de nombreuses années, aboutissant à une plaque parfois de plusieurs centimètres de diamètre, à contours irréguliers bien limités et polycycliques. Sa surface est lisse ou légèrement mamelonnée. En revanche, l'apparition d'un nodule ou d'une ulcération est là encore le témoin de l'évolution vers la phase verticale.

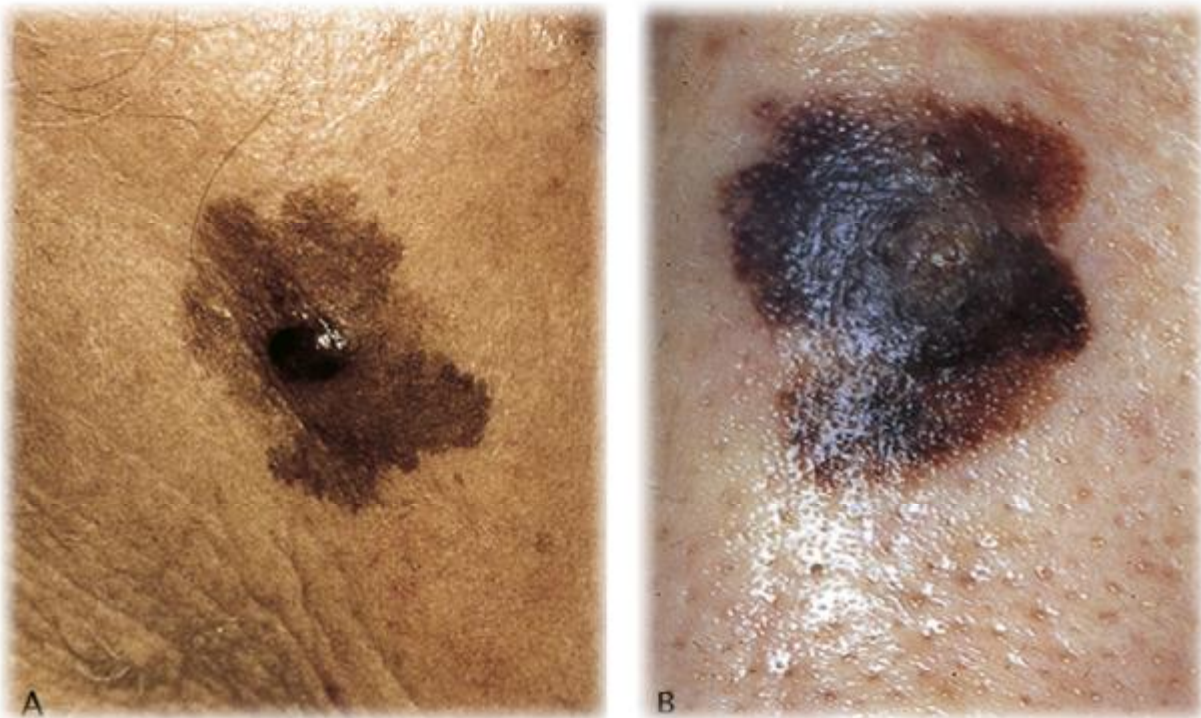
- Aspects histologiques :

- ü Début : stade horizontal intra épidermique, stade de «Mélanoïse» : prolifération mélanocytaire lentigineuse atypique

- ü Puis apparition de thèques horizontales avec extension aux infundibulums pilaires

- ü Puis envahissement du derme papillaire (souvent Cellules fusiformes)





A: Mélanome de Dubreuilh (sans être exclusif) avec nodule invasif.  
B. Mélanome de Dubreuilh de l'arête nasale.

Figure 28 : mélanome de Dubreuilh [19]

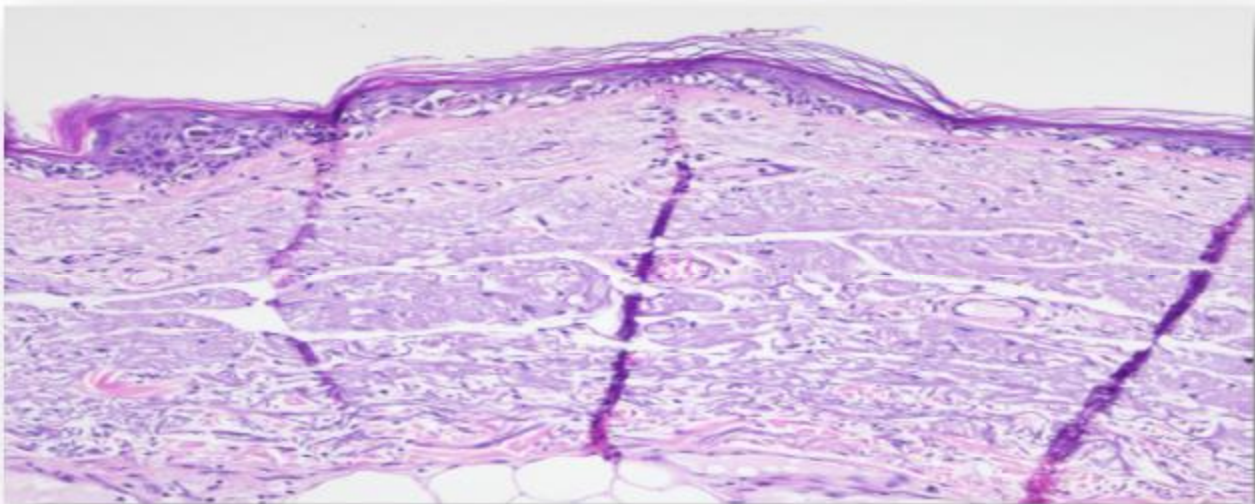


Figure 29 : mélanome de Dubreuilh, aspect histologique [33]

d. le mélanome nodulaire :

Il représente 15 à 30 % des mélanomes mais en est la forme la plus agressive puisqu'il présente une évolution d'emblée verticale avec un risque d'invasion métastatique rapide en quelques semaines ou mois. Les sujets de sexe masculin de 50 à 60 ans sont plus souvent concernés par cette forme clinique qui les atteint plus à l'extrémité céphalique ou au tronc.

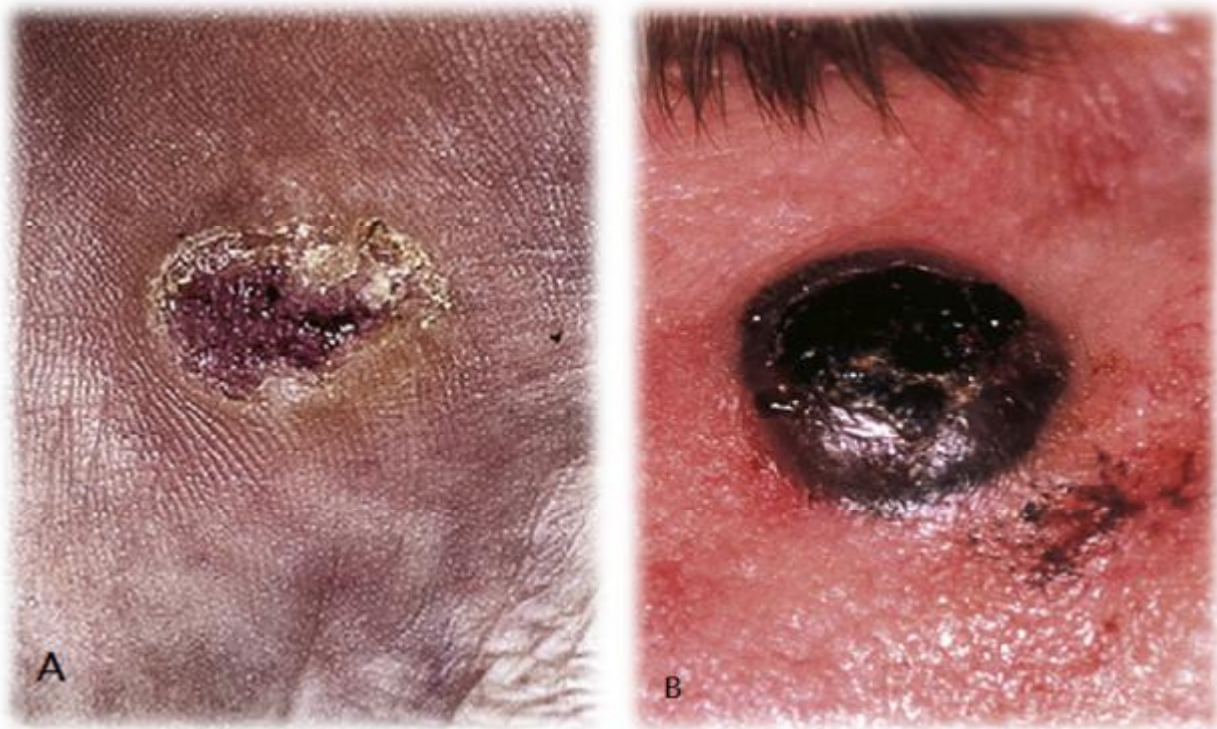
- Aspect sémiologique :

Cliniquement, il s'agit d'un nodule brun ou noir généralement homogène, de forme arrondie ou encore surmonté d'une ulcération. La principale difficulté diagnostique dans cette forme est rencontrée lorsque la lésion est achromique, faisant plus évoquer un granulome pyogénique, un carcinome basocellulaire ou un naevus dermique.

- Aspects histologiques :

- ü Pas de composante intra-épidermique latérale

- ü Composante dermique très invasive faite d'une population mélanocytaire polyclonale (grandes cellules globoïdes, plages fusocellulaires...), pigmentée ou achromique avec mitoses nombreuses et un stroma avec réaction inflammatoire d'intensité variable



A: Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire.  
B: Mélanome nodulaire pigmenté.

Figure 30 : mélanome nodulaire [19]

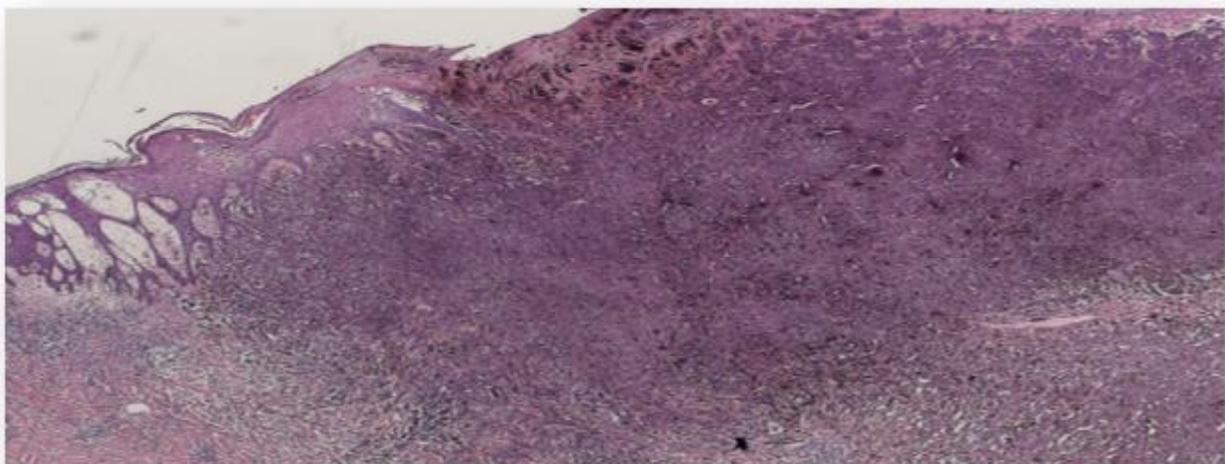


Figure 31 : mélanome nodulaire, aspect histologique [33]

## 2. Les formes inhabituelles des mélanomes :

- Aspect clinique particulier : achromique, verruqueux, de petite taille (<6mm), multiples.
- A cytologie particulière : ballonisantes, bagues à chatons, rhabdoïdes, fusiformes.
- A stroma particulier : desmoplastique, myxoïde, squelettogène.
- Sur naevus préexistant : congénital ou acquis.
- Mélanome régressif : disparition spontanée totale ou focale des mélanocytes tumoraux dans le derme et/ou l'hypo et /ou l'épiderme, ce qui peut poser d'énormes problèmes de diagnostic positif.

## 3. Autres formes :

### a. le mélanome unguéal :

Il atteint volontiers le pouce et le gros orteil, sous l'aspect d'une mélanonychie ou bande pigmentée. Les signes d'orientation sont :

- L'apparition ou la modification récente
- La largeur supérieure à 4 mm et surtout l'élargissement en allant vers la racine de l'ongle; ce qui témoigne de l'extension du processus
- Bandes multiples sur un seul ongle avec une irrégularité dans les épaisseurs des différentes bandes et dans les distances séparant les unes des autres. En revanche, l'existence des bandes mélanonychiques sur plusieurs ongles est plus rassurante et peut être d'origine raciale ou iatrogène.
- Débord de la pigmentation sur la peau péri-unguéale, également dénommé signe de Hutchinson.



En pratique, au moindre doute, il ne faut pas hésiter à réaliser une biopsie de l'appareil unguéal. L'évolution spontanée du mélanome au niveau de cette localisation se fait vers la dystrophie de l'ongle voire sa destruction ou vers une tumeur ulcérée.

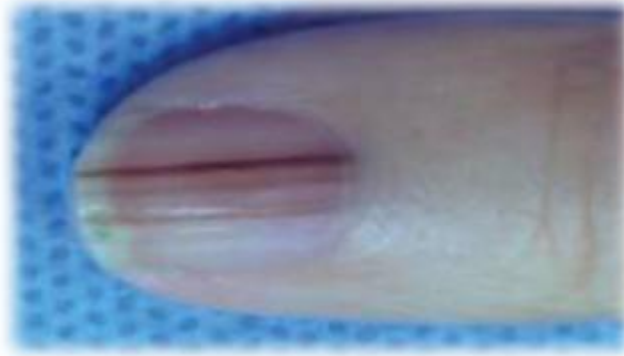


Figure 32 : mélanome unguéal du pouce [31]

b. le mélanome des muqueuses :

Observé dans 5% des cas. Il peut toucher la muqueuse buccale, nasale, génitale ou ano-rectale. De diagnostic souvent tardif, le pronostic est généralement très sombre.

c. le mélanome de l'enfant :

Il représente 0,5% des mélanomes et survient généralement sur naevus congénital géant ou sur terrain de xéoderma pigmentosum

d. le mélanome métastatique de primitif inconnu :

Il peut s'agir de métastases cutanées, ganglionnaires ou viscérales d'un mélanome méconnu car ayant été détruit (sans analyse histologique), régressé ou encore siégeant sur une muqueuse.

e. Le mélanome achromique :

Il fait partie des formes les plus redoutables à cause du retard diagnostique qu'il induit. Il se présente habituellement sous forme d'un nodule rosée peu spécifique. Trouver une pigmentation en périphérie permet de le rattacher à une lésion mélanocytaire mais dans tous les cas, il ne faut pas hésiter à le biopsier au moindre doute.



Figure 33 : mélanome achromique plantaire en dermoscopie [31]

#### IV- diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel doit écarter les autres tumeurs noires qui sont beaucoup plus fréquentes que le mélanome :

- Les tumeurs mélanocytaires :

Les nævus « cliniquement atypiques » qui ont des aspects répondant parfois aux critères de mélanomes débutants.

- les tumeurs non mélanocytaires, On distingue :
  - les kératoses séborrhéiques : surface mate, bords nets (posées sur la peau), petits grains blanchâtres,
  - les carcinomes basocellulaires « pigmentés », identifiables à leur aspect translucide perlé,
  - les histiocytofibromes pigmentés, caractéristiques par leur palpation : pastille indurée,
  - les angiomes thrombosés qui peuvent simuler un petit mélanome nodulaire.

Au moindre doute, l'exérèse doit être faite afin d'avoir une confirmation histologique de la nature exacte de la lésion : il n'est pas raisonnable de reporter la décision d'exérèse. La dermatoscopie aide surtout à différencier les tumeurs non mélanocytaires. [29]

A-Kératose séborrhéique: [27]

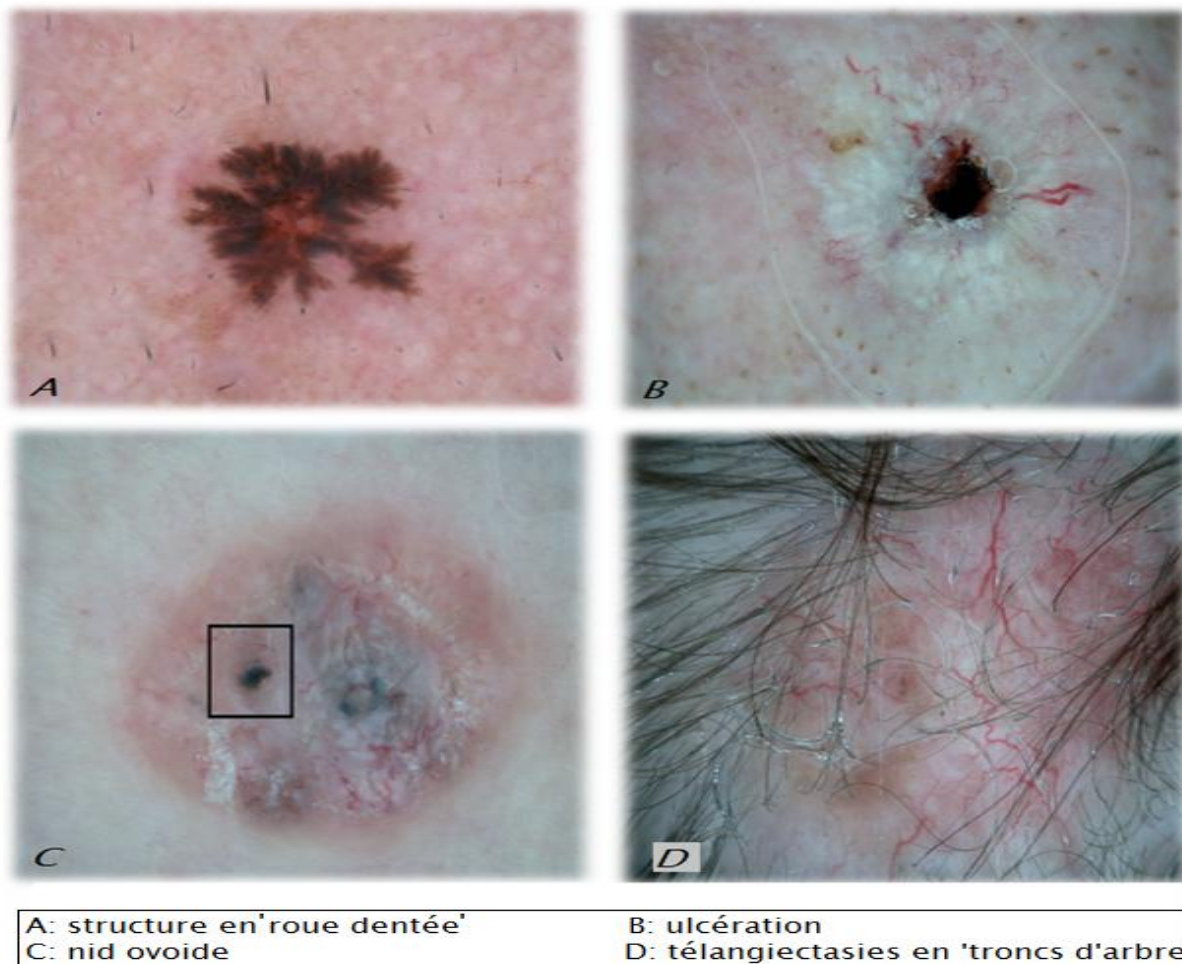
Les lésions se situent sur les régions séborrhéiques du visage et du tronc, leur surface est verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques caractéristiques. Le diagnostic clinique différentiel avec le mélanome est habituellement facile, mais peut parfois se poser lorsque les lésions sont inflammatoires, traumatisées ou très noires. La dermoscopie permet aisément le diagnostic (présence de milia et comédon).



Figure 34 : vue dermoscopique d'une kératose séborrhéique [27]

**B-Carcinome basocellulaire pigmenté : [29]**

Il peut poser un problème de diagnostic différentiel difficile avec le mélanome nodulaire ou avec le mélanome à extension superficielle. En plus de sa coloration brune, bleue ou noire, cette lésion peut afficher certains critères cliniques de malignité étudiés pour le mélanome (asymétrie de la lésion, irrégularité des contours, grande taille, ulcération). La dermatoscopie permet en général d'orienter le diagnostic. En cas de doute, un examen histologique de la lésion s'impose !



**Figure 35 : critères de diagnostic d'un carcinome basocellulaire en dermatoscopie [29]**

C-Angiome ou angiokératome : [29]

Cette lésion peut ressembler à un mélanome lorsqu'elle prend une coloration bleue ou noire, essentiellement en cas d'irritation ou de thrombose. La dermatoscopie est caractéristique, en montrant des globules rouges-bleus au sein de la lésion.

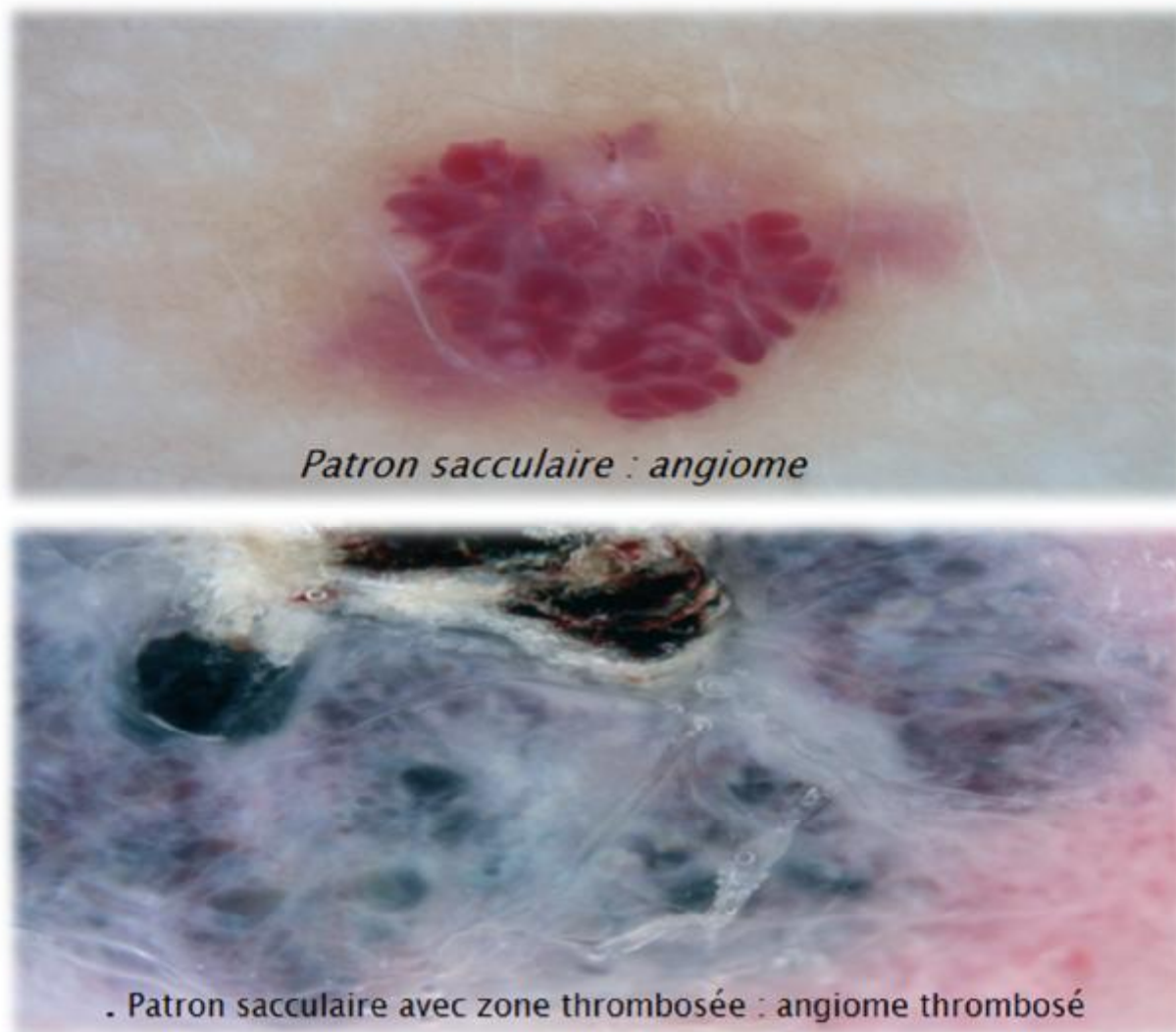


Figure 36 : vue dermoscopique d'un angiome (en haut) et un angiome thrombosé (en bas) [29]



#### D- L'hématome sous-unguéal :

Son apparition brutale, la notion d'un traumatisme et l'absence habituelle de signe de Hutchinson le différencient d'un mélanome sous-unguéal. L'hématome peut facilement être évacué après ponction de l'ongle.

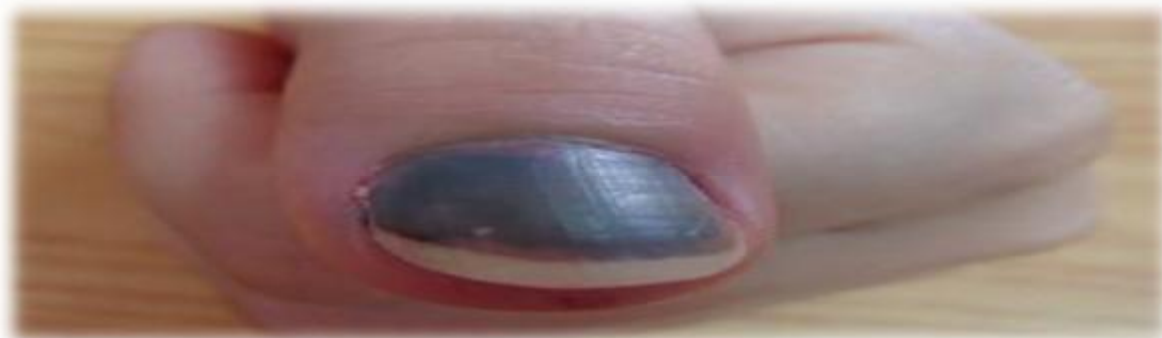


Figure 37 : hématome sous unguéal du pouce [36]

#### E-Naevus mélanocytaire : [37]

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-naevique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit.

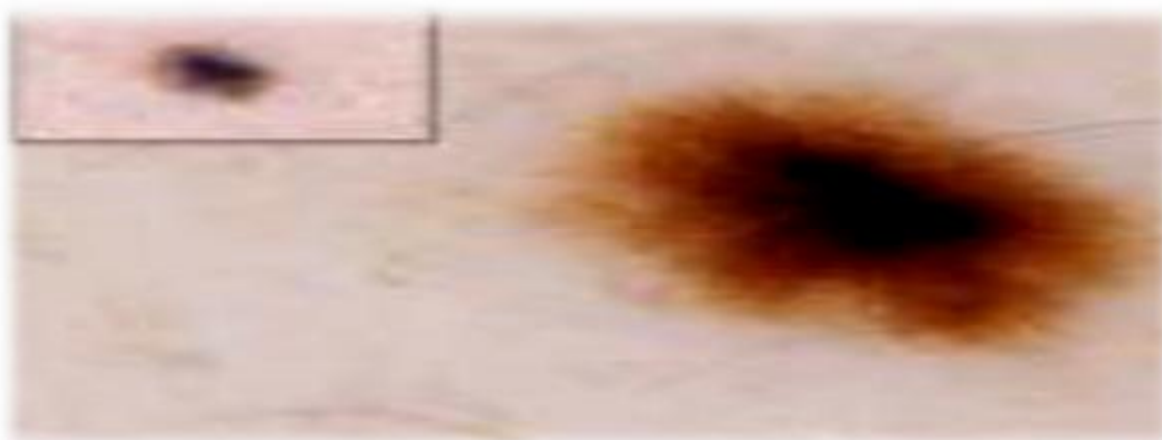


Figure 38 : Vue dermatoscopique d'un naevus mélanocytaire [37]

## F-Les lésions découvertes à la naissance : [28]

Les nævus congénitaux concernent moins de 1 % des naissances. Ce sont en règle générale des hamartomes pigmentaires. Progressivement leur surface peut devenir irrégulière avec une hypertrichose (Fig. 5). Les nævus congénitaux de grande taille (par définition dont le diamètre est > 20 cm) sont rares. Ils peuvent même être géants et s'étendre à une grande partie du corps avec une tendance à la distribution métamérique, le plus souvent dorsale.

L'impact esthétique et le risque des lésions de grande taille sont importants.

La tache bleue mongolique s'apparente à un nævus bleu congénital. Elle est très fréquente : présente chez la plupart des enfants d'origine africaine ou asiatique et chez 1 % des enfants caucasiens. Elle se présente comme une tache ardoisée, d'environ 10 cm de diamètre, située dans la région lombosacrée. Elle disparaît en règle progressivement dans l'enfance.

Le nævus d'Ota prend une distribution en règle unilatérale, superposable aux territoires des deux branches supérieures du trijumeau. La sclérotique et la conjonctive homolatérale peuvent être pigmentées.

Indépendamment de toute question de taille, les nævus congénitaux peuvent être inesthétiques et leur surveillance est parfois difficile du fait de leur morphologie et en particulier de leur surface irrégulière ; leur exérèse se discute cas par cas.

L'exérèse préventive précoce des grands nævus congénitaux serait souhaitable, mais n'est pas toujours réalisable en pratique. Elle est plus facile dans les premiers mois de la vie.





*A: tache bleue mongolique  
B: nævus congénital avec hyperpilosité  
C: nævus d'Ota*

Figure 39 : des lésions découvertes à la naissance faisant craindre un mélanome [28]

G-Halo nævus ou phénomène de Sutton : [28]

Il est caractérisé par le développement d'un halo achromique circulaire autour d'un ou plusieurs nævus pigmentés. Ce phénomène aboutit à la disparition progressive mais totale du nævus concerné (Fig. 6). Il s'observe surtout vers la 2ème décennie et sur le tronc.

À la prolifération mélanocytaire (qui est de type composée ou mixte) s'associe un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes et mélanocytes.

Le diagnostic de halo nævus doit conduire à rassurer le patient et à préconiser l'abstention, sauf si cette dépigmentation survient après 40 ans et prend un aspect irrégulier.



Figure 40 : Halo naevus ou phénomène de Sutton [28]

H-Nævus de Spitz/Reed: [38, 39, 40, 41, 42]

Le nævus de Spitz est une tumeur cutanée définie histologiquement par une prolifération de grands mélanocytes épithélioïdes et/ou fusiformes, peu pigmentée. La forme classique typique est bénigne, mais il existe des tumeurs spitzoïdes atypiques de malignité inconnue, et des mélanomes spitzoïdes qui sont des tumeurs malignes. Le nævus de Reed, que certains pathologistes considèrent comme une variante du nævus de Spitz et d'autres comme une entité à part, est une tumeur mélanocytaire bénigne à cellules fusiformes pigmentées.

Cliniquement, le nævus de Spitz est le plus souvent une lésion papulonodulaire unique bien limitée, symétrique, asymptomatique, rosée ou couleur peau normale d'apparition rapide. Le nævus de Reed est une lésion souvent très pigmentée, monochrome, légèrement asymétrique, d'apparition rapide, mais la distinction clinique entre nævus de Reed et nævus de Spitz est souvent impossible.

Les patrons dermoscopiques le plus souvent rencontrés dans un nævus de Spitz/Reed sont les patrons : étoilé, homogène, globulaire, réticulaire, multicomposé, et vasculaire (en « points et globules »). Lorsqu'on a un patron vasculaire en « points et globules », on peut retrouver un réseau pigmentaire « en négatif » « inversé » avec une réticulation pâle à mailles blanches régulières qui recouvre l'ensemble de la lésion et qui vient se superposer à la pigmentation brun bleuté, grise ou parfois rouge de la lésion.

Si chez l'enfant, devant une lésion typique de nævus de Spitz/Reed, il est possible d'envisager une surveillance jusqu'à apparition d'un patron homogène, chez l'adulte, et après la puberté, le nævus de Spitz/Reed est cliniquement et dermoscopiquement indistinguable d'un mélanome, et il est donc recommandé d'en faire l'exérèse, même en présence d'un patron étoilé typique.

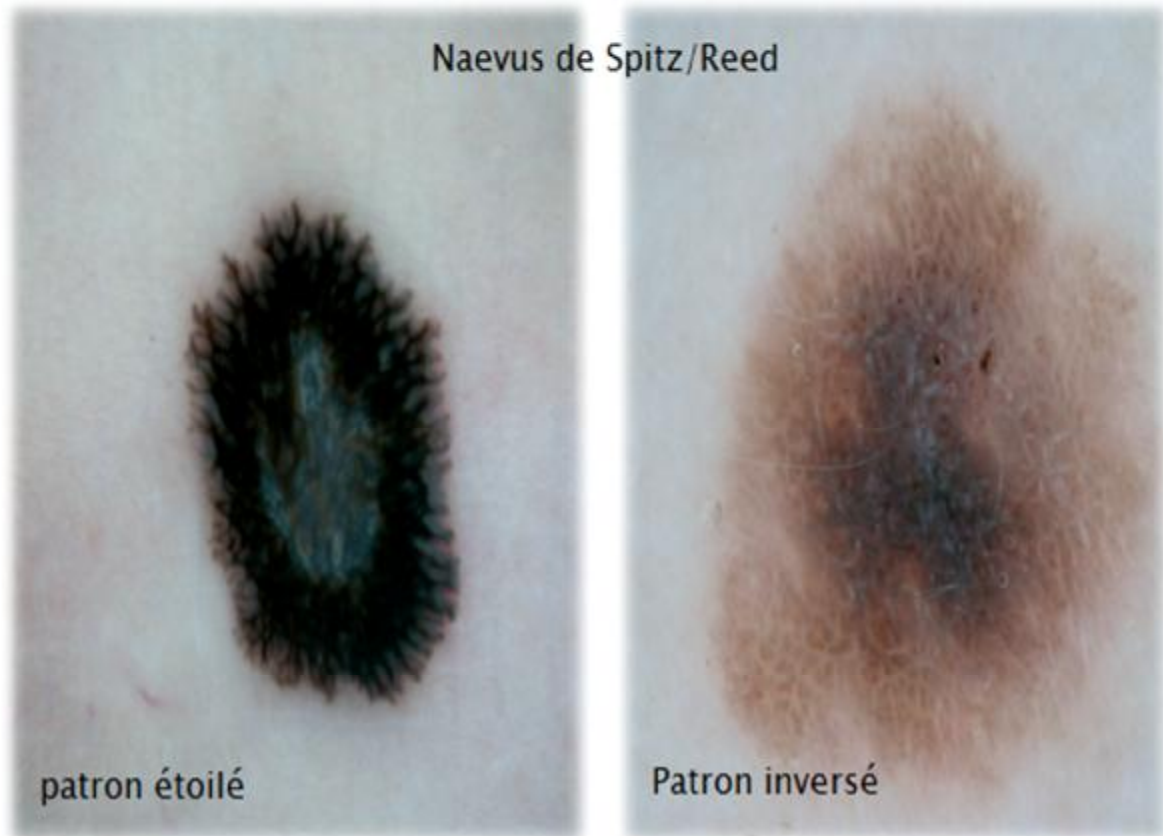


Figure 41 : nævus de Spitz/Reed en dermoscopie [28]

### I-Nævus bleu [43]

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. A l'examen histopathologique, deux types sont décrits : le nævus bleu commun, caractérisé par des mélanocytes dendritiques, chargés de fines granulations mélaniques, et le nævus bleu cellulaire composé, tout comme dans le type commun, de mélanocytes dendritiques, associés à des îlots de cellules fusiformes ou épithélioïdes, avec un cytoplasme pâle, abondant, habituellement discrètement pigmenté.



Figure 42 : Nævus bleu, présentation symétrique [43]

### J-Naevus atypique : [28]

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.

### K-Lésions du visage : [29]

Le visage est caractérisé par un épiderme plus fin, un appareil pilosébacé plus gros et une élastose photo-induite plus importante que la peau glabre. Il en résulte une absence de réticulation classique, remplacée par une pigmentation souvent homogène entrecoupée par des trous que sont les follicules pilosébacés. Du fait d'un épiderme plus fin, on visualise également plus les structures sous-épidermiques et les vaisseaux.

Sur le visage se pose la question de la distinction entre mélanome et lentigo actinique. Les arguments en faveur d'un mélanome sont : l'assombrissement de la lésion lors de l'examen dermoscopique, le patron polymorphe, la présence d'images en « grains de poivre », et l'envahissement de l'appareil pilosébacé. L'envahissement de l'appareil pilosébacé se fait de manière progressive avec le soulignement initial en forme de O ou de

C, puis l'apparition de structures en « bague à chaton », puis d'images losangiques « rhomboïdales » avant effacement complet de l'orifice pilosébacé.



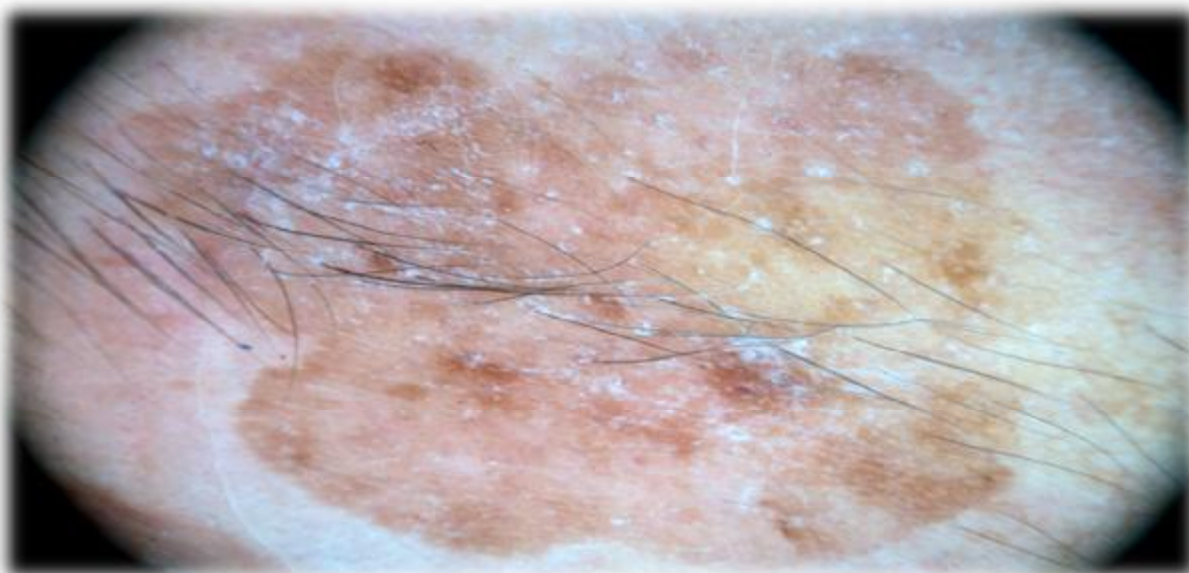


Figure 43 : lentigo actinique, vue dermoscopique [29]

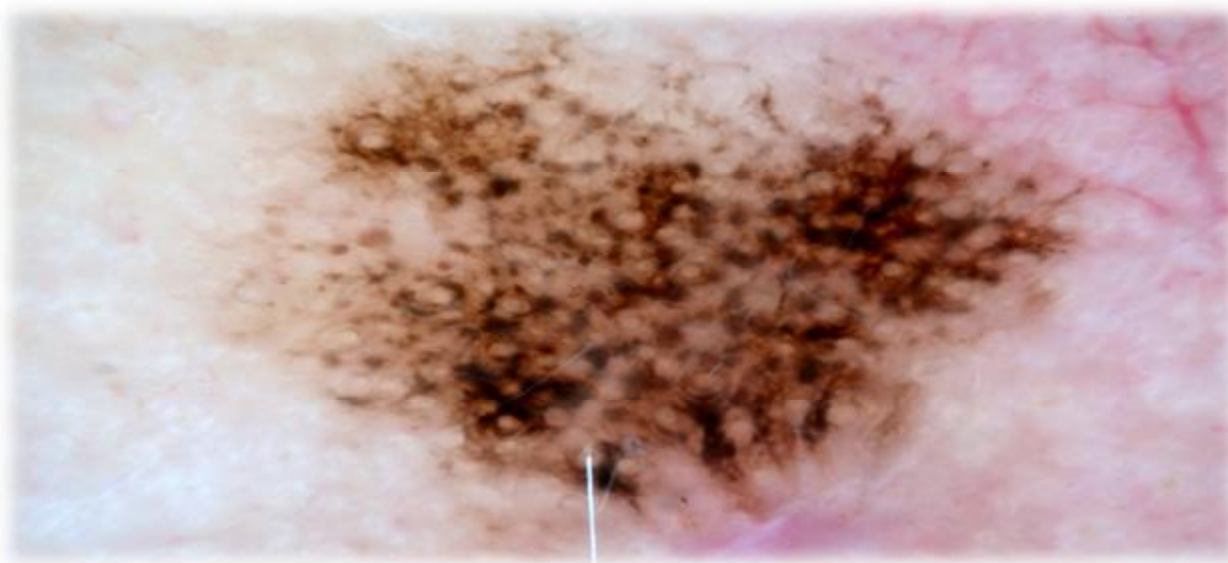


Figure 44 : Lentigo maligna melanoma, avec envahissement des appareils pilosébacé [29]

## V- Bilan d'extension

### A- standards et recommandations :

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

ü 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. [44]

ü déceler l'existence d'une extension déjà métastatique de la maladie

Le bilan d'extension débute par l'examen clinique complet comprenant l'examen de l'ensemble des téguments y compris le cuir chevelu, et l'analyse anatomopathologique. L'épaisseur tumorale (ou indice de Breslow) et la présence d'une ulcération sont des facteurs pronostiques essentiels qui conditionnent le reste du bilan d'extension. Pour les mélanomes d'épaisseur  $\leq 1$ mm, le nombre de mitoses par mm<sup>2</sup> doit être précisé car il s'agit également d'un facteur pronostique [48] :

- o Mélanome <2mm, non ulcéré, index mitotique <2 : pas d'examen systématique.

Option: Echographie ganglionnaire / radiographie thoracique / échographie abdominale de référence.

- o Mélanome >2mm ou ulcéré ou index mitotique >2:

Scanner cérébral, thoracique, abdominal et pelvien APC.

Le dosage des LDH est indiqué en cas de découverte de métastases car il s'agit d'un facteur pronostique. Pour les marqueurs tumoraux, Aucun dosage de marqueur tumoral n'est recommandé. (((45)))



Ø Echographie : [31, 46]

L'échographie est fiable dans la détection des ganglions envahis. La sémiologie échographique du ganglion métastatique est celle d'un ganglion hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène. Le seul signe doppler intéressant est la disparition des vaisseaux hilaires et parfois une perfusion périphérique.

Si le ganglion est échographiquement envahi, une biopsie chirurgicale confirme le diagnostic avant curage. Si le ganglion est échographiquement douteux, un contrôle échographique à quatre semaines est demandé et une cytoponction peut être proposée.

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

L'échographie de contraste est indiquée dans la récurrence locorégionale, non opérable de mélanome du membre initialement atteint sans métastase à distance. Elle permet de détecter et quantifier les modifications précoces de la perfusion tumorale après chimiothérapie.

Ø Scanner thoraco-abdomino-pelvien : [31, 47]

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

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

Ø La tomographie par émission de positrons : [31, 48]

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

Le Pet scan est moins sensible que la TDM pour la détection des petites métastases pulmonaires, et moins sensible que l'IRM pour les métastases cérébrales. En l'occurrence, il est plus sensible pour la détection des métastases dans le médiastin, la région abdominale, la peau, les aires ganglionnaires, les muscles et les os. Les faux positifs sont représentés par les lésions inflammatoires, notamment les sites opératoires récents et les tumeurs bénignes.

Le PET scan est indiqué en cas de :

- Atteinte ganglionnaire (N+)
- Confirmation de métastase unique
- Métastase(s) en transit
- Cas particulier: à présenter en RCP
- Un indice de Breslow > 4mm pourra faire l'objet d'une discussion en RCP.

#### 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).

Figure 45 : Bilan initial du mélanome selon le SOR (standards, options et recommandations [49]

**B- place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion : [50]**

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) du corps entier est une technique beaucoup plus récente, qui permet également l'exploration de l'ensemble du corps en un seul temps. Elle bénéficie par ailleurs de nouveaux progrès, dont la séquence de diffusion basée sur le mouvement des molécules d'eau qui permet une approche fonctionnelle des tissus.

L'imagerie de diffusion a une représentation scintigraphique, blanche sur fond noir et après inversion vidéo noir sur fond blanc, facilitant la mise en évidence des anomalies.

Afin d'évaluer les capacités de détection et de caractérisation de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion dans le bilan des localisations secondaires de mélanome, une étude prospective faite par le CHU de Nancy a été faite en 2006 permettant la comparaison entre les performances de l'IRM corps entier aux techniques de dépistages couramment utilisées dans le bilan des mélanomes (scanner et morpho TEP). Les résultats de cette étude sont schématisés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : comparaison entre les différents moyens d'imagerie dans le bilan d'extension du mélanome [50]**

	sensibilité	spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	p
Scanner	79,69%	97,22%	98,08%	72,92%	0,0013
IRM	82,6%	97,56%	98,25%	76,92%	0,0023
Morpho TEP	72,86%	92,68%	94,44%	66,67%	0,0006
Couple scanner/IRM	91,18%	97,50%	98,41%	86,67%	0,005

Les auteurs de cette étude ont conclu que l'IRM est supérieure au scanner et au morpho TEP pour les localisations osseuses, hépatiques et cérébrales. Le scanner s'impose par sa résolution spatiale à l'étage pulmonaire, alors que le morpho TEP est supérieur à l'IRM dans la recherche des adénopathies et des lésions des parties molles, la séquence de diffusion particulièrement sensible dans ces localisations, réduit l'écart entre les deux techniques.

L'association à l'IRM corps entier d'un scanner palie le manque de sensibilité de l'IRM pour les localisations pulmonaires et offre des performances très intéressantes avec une sensibilité de 91,18% et une spécificité de 97,5%.

Selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'IRM cérébrale est un test obligatoire chez les patients du stade IV, facultative au stade III et non utilisé chez les patients de stade I et II du mélanome cutané. Mais pour des raisons financières et d'accès aux machines d'IRM, la TDM reste l'examen de référence.

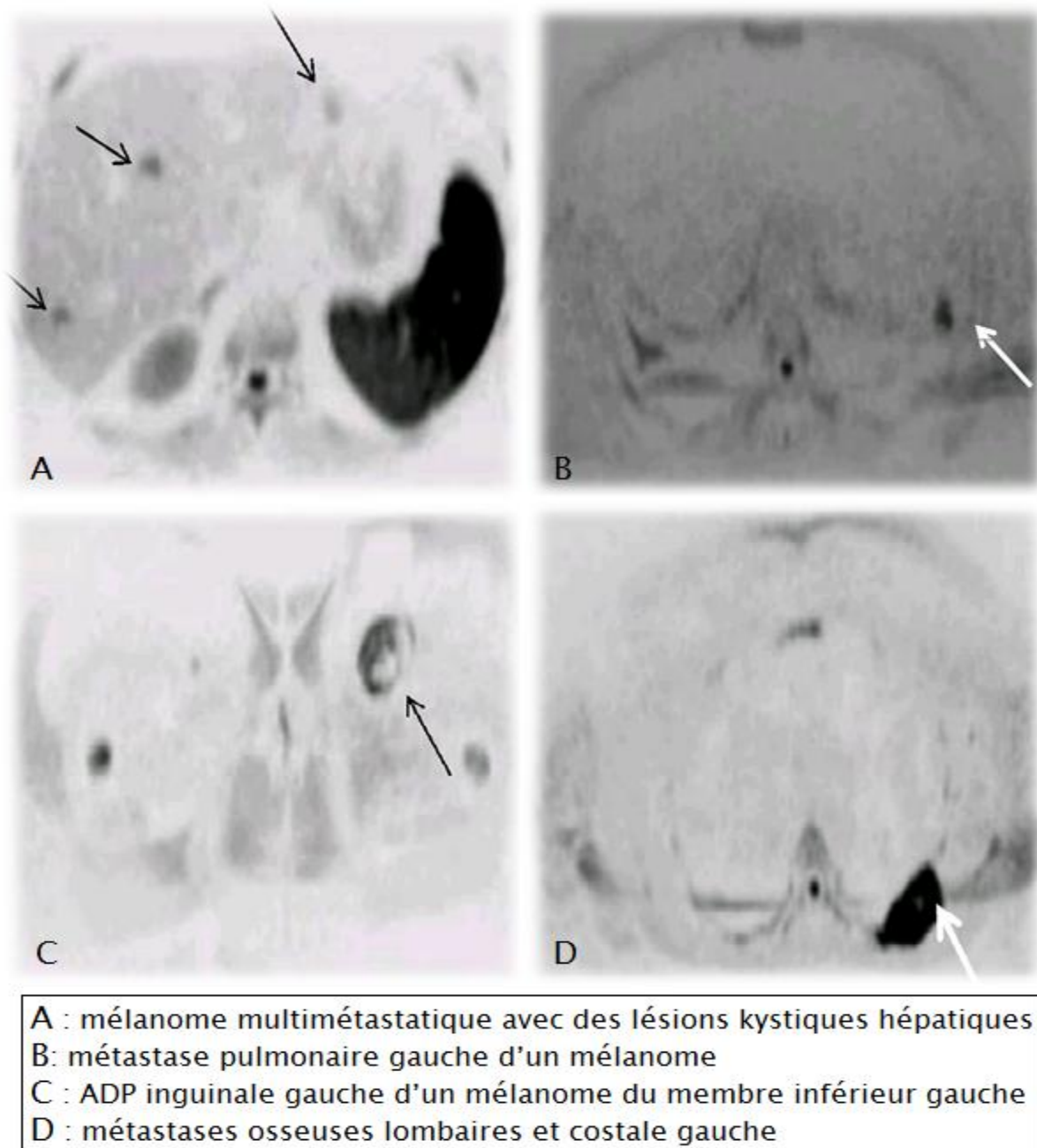


Figure 46 : aspect des métastases d'un mélanome en IRM avec séquence de diffusion [50]

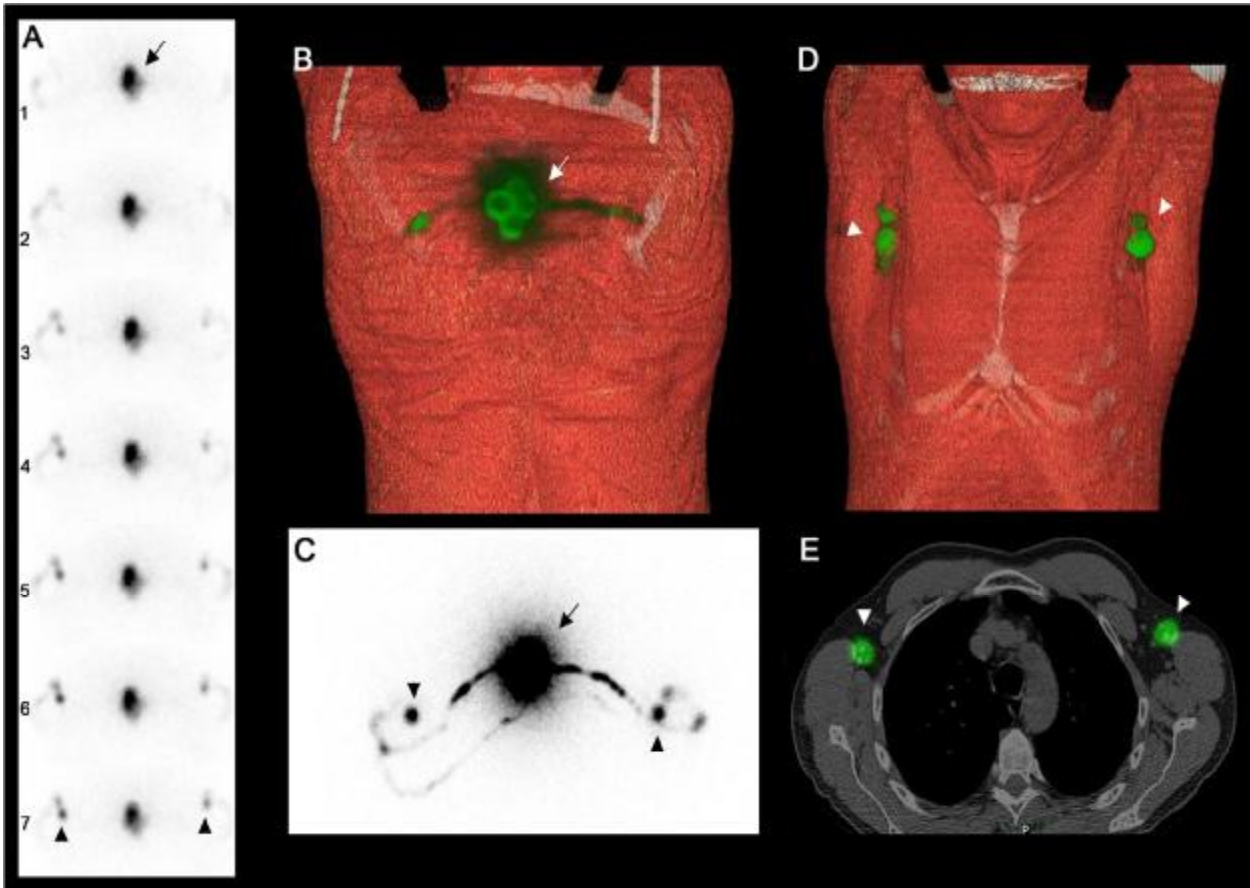
### C- la technique du ganglion sentinelle : [51]

Le GS est défini comme le premier relais ganglionnaire qui reçoit la lymphe directement en provenance de la tumeur. À ce titre, plusieurs GS peuvent coexister pour une même tumeur. Le repérage pré ou per opératoire devra donc être en mesure d'identifier le ou les GS afin de diriger la topographie et l'étendue du geste chirurgical.

Avant l'intervention (entre 3 et 24 heures selon l'acquisition), on injecte un produit radioactif ( $^{99m}\text{Tc}$ ) à faible dose sur le pourtour de la lésion primaire, Le produit radioactif va migrer vers le premier ganglion. En détectant la radioactivité à travers la peau, par une caméra, on va obtenir une image (scintigraphie) qui montrera où se trouve le ganglion à enlever. Orienté par l'image scintigraphique, le chirurgien utilise une sonde de détection de la radioactivité (compteur Geiger) émise par le ganglion pour le localiser précisément. Il fait une petite incision en regard jusqu'à visualiser le ganglion bleuté qu'il enlève.

Généralement 1 à 3 ganglions sont prélevés et analysés en anatomo-pathologie où l'analyse au microscope permet de détecter la présence éventuelle de cellules tumorales.

Cette intervention, sous anesthésie générale ou loco-régionale nécessite une courte hospitalisation, de deux jours dans la plupart des cas.



A. 1 à 7 : images dynamiques en face antérieure, réalisées au décours immédiat de l'injection intradermique du radiotracer autour de la lésion dorsale.

B. Image en rendu volumique (VR) de l'acquisition tomoscintigraphique couplée au scanner (TEMP/TDM) effectuée à 30 minutes post-injection, présentée en face postérieure.

C. Image statique en incidence antérieure réalisée à 20 minutes post-injection.

D. Images VR de l'acquisition TEMP/TDM présentée en face antérieure.

E. Coupe axiale de l'acquisition TEMP/TDM centrée sur les creux axillaires.

Figure 47 : patient présentant un mélanome dorsal inter scapulaire [51]

La technique de recherche et exérèse du GS est pratiquée lors de la reprise chirurgicale du mélanome. En effet, le plus souvent le diagnostic de mélanome est posé suite à l'exérèse sans marge d'une lésion cutanée suspecte. Une reprise chirurgicale doit donc être réalisée, emportant la cicatrice d'exérèse, avec des marges de sécurité dont la taille dépend de l'épaisseur du mélanome.



L'objectif premier de la technique étant de connaître le statut ganglionnaire d'une maladie a priori localisée, elle ne sera donc pas indiquée en cas d'envahissement métastatique ganglionnaire ou extra ganglionnaire déjà connu.

L'exérèse élargie venant modifier le drainage lymphatique régional, la technique du GS doit être réalisée lors de la reprise chirurgicale et non pas après celle-ci. Outre un mauvais état général empêchant toute prise en charge chirurgicale, les contre-indications relatives sont communes à toutes les techniques d'imagerie utilisant des isotopes radioactifs : la grossesse et l'allaitement.

Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec l'épaisseur du mélanome, variant de 1 % pour les lésions de moins de 0,75 mm à 35,5 % pour les mélanomes de plus de 4 mm.

Pour les mélanomes fins, la procédure de recherche du ganglion sentinelle est optionnelle tant pour les recommandations américaines qu'européennes

Pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire (1-4 mm), le risque d'envahissement ganglionnaire varie entre 8 et 30 %. Les recommandations internationales s'accordent pour indiquer la réalisation de la procédure de recherche et d'exérèse du GS dans cette situation.

Pour les mélanomes épais (> 4 mm), le risque de métastase ganglionnaire est élevé, supérieur à 35 %. Malgré le manque de données scientifiques, là-encore les recommandations internationales s'accordent pour indiquer la technique du GS, bien entendu en l'absence d'envahissement ganglionnaire clinique ou identifié en imagerie.

Si le curage systématique en cas de métastases ganglionnaires est un geste indiscutable dont l'impact positif sur la survie est aujourd'hui reconnu, à contrario, le curage prophylactique ne permet de détecter que 15 à 20 % de métastases occultes, sans aucun effet statistiquement prouvé sur la survie. De plus la morbidité per et péri-

opératoire est non négligeable. Le consensus actuel préconise donc la surveillance clinique des aires ganglionnaires. Entre ces deux attitudes extrêmes que sont la simple surveillance clinique et le curage ganglionnaire systématique, une voie médiane s'est dessinée ces dernières années, à savoir: l'adénectomie fonctionnelle du ganglion sentinelle

#### D- marqueurs tumoraux : [52]

Le sang représente une source indiscutable de biomarqueurs dont la présence peut être le reflet du processus néoplasique chez un individu. Par définition, les marqueurs tumoraux ne sont pas statiques et leur expression varie au fil du temps, en fonction de l'état général du patient, de la progression tumorale et des traitements administrés.

##### Ø La protéine S100 $\beta$ :

La protéine S100 $\beta$  est une protéine acidophile, dimérique, thermolabile, initialement mise en évidence dans le système nerveux central de mammifères, puis plus tard dans des cultures de mélanocytes. Le nom « S100 » provient de la solubilité de la protéine dans du sulfate d'ammonium saturé à

100 % à pH neutre. Elle est composée de deux sous-unités  $\beta$  (10,4 kDa) et  $\alpha$  (10,5 kDa) qui peuvent donner trois isoformes. L'expression cellulaire diffère selon chaque isoforme. Ainsi la protéine S100 $\beta$  est exprimée dans les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées.

Elle joue un rôle dans la transduction du signal par l'intermédiaire de l'inhibition de la phosphorylation des protéines et par la régulation des activités enzymatiques. Elle est également impliquée dans la régulation de la morphologie cellulaire en interagissant avec les éléments du cytosquelette et dans l'homéostasie du calcium

intracellulaire. Le dosage sérique de la protéine S100 $\beta$  se révèle être un indicateur de survie sans récurrence dans le mélanome. Il est également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique. En revanche, pour les stades I et II, et spécialement chez les malades ayant déjà subi l'exérèse chirurgicale du mélanome, on ne retrouve pas cette valeur pronostique. Comme il existe une forte corrélation entre la concentration sérique de la protéine S100 $\beta$  et la charge tumorale, il est utilisé comme marqueur de surveillance de réponse au traitement chez les patients au stade métastatique. Il n'est cependant pas un bon indicateur de réponse au traitement dans les stades I, II et III. De plus, il a échoué dans l'identification des patients avec des micrométastases ganglionnaires détectées par la méthode du ganglion sentinelle.

#### Ø Le lactate déshydrogénase (LDH):

Le plus puissant marqueur pronostique dans le mélanome métastatique est la LDH, un marqueur identifié en 1954, aspécifique et augmentant en fonction de la charge tumorale dans de nombreuses entités tumorales, incluant le mélanome. Sa concentration plasmatique semble être un facteur pronostique indépendant pour les malades en stade IV. Des études comparant LDH et S100 $\beta$  par des analyses multivariées montrent que la concentration de LDH est le facteur pronostique indépendant le plus puissant dans les stades IV de mélanome.

Les valeurs normales chez l'adulte se situent entre 190 et 430 UI /l si dosage à 37°C (valeurs plus basses si le dosage est réalisé à 30°C). Ces valeurs sont augmentées en cas de :

- ✓ Grossesse (surtout 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre)
- ✓ Infarctus du myocarde
- ✓ Embolie pulmonaire
- ✓ Maladies musculaires, dystrophies, myopathies inflammatoires
- ✓ Hépatites, cirrhoses, cholestases, cancer du foie, Lymphomes, leucémies

- ▼ Certaines anémies, Infarctus rénal
- ▼ Etats de choc, brûlures, actes chirurgicaux, comas
- ▼ Collagénoses
- ▼ Rejets de greffe
- ▼ Certaines tumeurs
- ▼ Les médicaments pouvant interférer dans le dosage : Antiépileptiques, D-pénicillamine

Ainsi, en raison de son statut pronostique, de sa méthode de détection facile, la concentration sérique de LDH est le seul marqueur moléculaire à avoir été inclus dans la classification actuelle du mélanome de l'AJCC pour les stades IV de mélanome.

## VI- Classification et pronostic :

### A- Classification TNM de L'AJCC 7ème édition (2009) : [53, 54, 55]

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 7<sup>ème</sup> édition, paramètre T

Classification T	Indice de Breslow	Ulcération/mitoses
T1	$\leq 1$ 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 7<sup>ème</sup> 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 7<sup>ème</sup> 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 a distance	normal élevé

Au terme de cette classification, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établie 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 7<sup>ème</sup> édition

<u>Stade 1</u>	<u>Mélanome localisé (NOMO) a faible risque évolutif</u>
1A	T1a
1B	T1b ou T2a
<u>Stade 2</u>	<u>Mélanome localisé (NOMO) 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)
3B	N1b ou N2b (mélanome non ulcéré T1-T4a)
	N2c (mélanome ulcéré ou non T1-T4a/b)
3C	N1b ou N2b (mélanome ulcéré T1-T4b)
	N3 (mélanome ulcéré ou non)
<u>Stade 4</u>	<u>Mélanome avec métastases au-delà du 1<sup>er</sup> relais ganglionnaire régional (M+)</u>

La 7<sup>ème</sup> 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 7<sup>ème</sup> version de la classification de l'AJCC du mélanome

	6 <sup>ème</sup> édition(2001)	7 <sup>ème</sup> 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	

## B- pronostic : [31, 56]

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

Plusieurs critères cliniques et histopathologiques ont été déterminés, certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. Cependant les critères les plus importants pour le pronostic, sont le stade locorégional et ganglionnaire selon l'AJCC, ainsi la survie globale est variable en fonction des stades.

Tableau 10 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC [56]

	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Stade I	93%	85%
Stade II	68%	55%
Stade III	45%	36%
Stade IV	11%	6%

#### 1- Mélanome au stade de tumeur primaire :

Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic.

Les facteurs pronostiques sont surtout histologiques :

- ü l'épaisseur tumorale mesurée histologiquement ou « indice de Breslow » est le principal critère pronostique avec une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité ;
- ü l'ulcération (clinique ou histopathologique) a une valeur péjorative importante quelle que soit l'épaisseur de la tumeur ;
- ü l'index mitotique a surtout une valeur pronostique indépendante pour les tumeurs de faible épaisseur ;
- ü le niveau de Clark a été le premier facteur pronostique identifié. Il est toutefois lié à l'épaisseur et est actuellement supplanté par les autres facteurs histologiques pour l'évaluation du pronostic.

Tableau 11 : Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans du mélanome primitif après exérèse. [31]

Mélanome primitif, après exérèse	Risque de Récidive	Risque d'être décédé	
		5 ans plus tard	10 ans plus tard
In situ	0%	-	-
Breslow : 0,20-0,75 mm	< 10%	< 5 %	< 5 %
Breslow : 0,75-1,5 mm	20%	10%	15%
Breslow : 1,5-4 mm	40%	30%	40%
Breslow : > 4 mm	70%	40%	50%

Les facteurs cliniques de mauvais pronostic sont :

- ü le sexe masculin ;
- ü l'âge avancé ;
- ü certaines topographies : tronc, tête et cou (le siège au membre ayant plutôt un caractère favorable).

Le résultat de l'examen histologique à la recherche de micrométastases infracliniques du premier ganglion-relais dit « ganglion sentinelle » identifié par des méthodes scintigraphique et/ou colorimétrique est un marqueur pronostique indépendant de grande valeur. L'exérèse du ganglion sentinelle n'est toutefois pas recommandée de façon systématique en France (consensus 2005). Elle n'est éventuellement proposée que pour les mélanomes épais (à partir de 1 mm d'épaisseur).

L'étude combinée de l'ensemble des facteurs montre globalement que l'épaisseur tumorale selon Breslow, l'ulcération, l'envahissement du ganglion sentinelle, et l'index mitotique pour les tumeurs peu épaisses sont les indicateurs pronostiques les plus fiables au stade clinique de tumeur primitive isolée. Ces quatre facteurs sont pris en compte dans la classification en stades du mélanome.

## 2. Mélanome au stade d'atteinte ganglionnaire régionale clinique

Les principaux facteurs pronostiques sont histologiques :

- ü le nombre de ganglions métastatiques parmi les ganglions prélevés dans l'évidement ganglionnaire. Un nombre plus élevé de ganglions envahis et la rupture capsulaire sont des facteurs péjoratifs ;
- ü l'épaisseur tumorale initiale et la présence d'une ulcération gardent un poids pronostique péjoratif à ce stade.

Tableau 12 : Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans du mélanome régional après curage [31]

Mélanome régional, après curage	Risque de récurrence	Risque d'être décédé	
		5ans plus tard	10ans plus tard
1 adénopathie +	70%	80%	> 60 %
> 4 adénopathies +	> 80 %	> 70%	> 80 %

## 3. Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance

Le pronostic est en règle très mauvais. Les patients qui développent rapidement de multiples métastases viscérales avec élévation de la LDH sérique ont une survie très brève quel que soit le traitement (en moyenne de 6 à 8 mois). Les patients avec LDH normale et métastases à distance cutanées ou ganglionnaires, sans atteinte viscérale (stade M1a), ou avec une atteinte viscérale limitée au poumon (stade M1b), ont en règle une survie plus longue. Seulement 5 à 10 % des malades atteints d'un mélanome de stade IV ont une survie prolongée (jusqu'à 5 à 10 ans voire plus).

## VII. TRAITEMENT

### A- les moyens thérapeutiques :

#### 1- traitement chirurgical:

##### a- exérèse chirurgicale: [19, 31, 57]

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 13 : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network)  
sur marges d'exérèses du mélanome. [19]

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.

b. le curage ganglionnaire : [31, 58]

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

- ü deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire,
- ü 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.

c. le mode de réparation de la perte de substance : [59, 60, 61]

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.



A. lambeau en hachette B. lambeau de Rieger C. lambeau en Ilot

Figure 48 : trois différents types de lambeaux cutanés de la face [61]

#### d. chirurgie des métastases : [62]

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 :

#### a. Immunothérapie [63]

-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.

b. La Thérapie ciblée : l'avenir des traitements anti-mélanome [64, 65, 66, 67, 68]

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 apparaît 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.

### c. Chimiothérapie : [69, 70]

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 poly-chimiothérapies. 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.

## d. la radiothérapie : [31]

▼ 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.

e. La vaccination : [71]

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

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

f. Les Traitements en cours d'évaluation : [63]

- 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.

**B- les indications thérapeutiques : [14, 63]**

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 14 : traitement standard du mélanome en fonction du stade. [14]

Stade	Traitement standard
Stade 0	Exérèse
Stade I	Exérèse +/- curage
Stade II	Exérèse +/- curage
Stade III opérable	Exérèse +/- curage
Stade III inopérable, stade IV, mélanome récurrent	Immunothérapie
	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 prospectives multicentriques randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose (interféron alpha-2b et de l'interféron pégylé) est approuvé pour le traitement adjuvant des patients à risque élevé de rechute et qui peuvent améliorer la survie sans récidence mais n'a pas d'impact sur la survie globale.

#### 5- stade III inopérable, stade 4, mélanome réccurent :

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 .

## C- complications du traitement : [45]

### a. 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.

### b. les complications du curage ganglionnaire :

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

#### ü Lymphocèle :

Il s'agit d'une collection de lymphes 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.

#### ü 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.

#### ü 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.

#### ü 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)

#### c. 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.

d. 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 15 : les principaux effets indésirables de l'immuno et chimiothérapie et la conduite à tenir [45]

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 neuropénique doit faire rechercher une autre cause notamment une infection grave
Troubles digestifs : diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales,	Traitement symptomatique
Alopécie	Réversible à l'arrêt du traitement
Hématotoxicité : anémie, leucopénie, thrombocytopénie	Adaptation des doses
Anorexie, perte de poids	Si perte de poids >10% arrêt du traitement
Affections psychiatriques	Surveillance de l'apparition des signes, si nécessaire prescrire de psychotropes ou voir même arrêt du traitement
<b>Chimiothérapie</b>	
Nausées, vomissements, diarrhée	Prescrire systématique des anti-diarrhéique et antiémétiques
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Prescrire d'érythropoïétine et de G-CSF selon la lignée touchée Si température > 38,5°C, hémogramme et prescrire une antibiothérapie probabiliste à large spectre

## VIII. EVOLUTION ET SUIVIE

### A- Evolution : [19, 72, 73, 74, 75]

Le mélanome in situ (intra-épidermique) a une guérison assurée par l'exérèse. En dehors de ce cas, le malade atteint de mélanome est exposé au risque de récurrence.

La maladie peut évoluer vers une métastase cutanée ou sous-cutanée, apparaissant sur le site tumoral initial, ou entre la tumeur et le premier site ganglionnaire (métastase « en transit »), et/ou une métastase ganglionnaire régionale.

Les métastases viscérales surviennent le plus souvent après les métastases ganglionnaires régionales et peuvent toucher n'importe quel organe. Dans une grande majorité des cas, la survenue de métastases viscérales traduit une maladie incurable et conduit au décès après un délai médian de 6 à 12 mois.

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



Figure 49 : Métastases cutanées en transit multiples de mélanome. [19]

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

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

Les métastases hépatiques sont détectées cliniquement dans 10 à 20% des patients atteints de mélanome cutané et les métastases infra-cliniques du foie sont beaucoup plus fréquents car ils se trouvent dans 54 à 77% des patients atteints de mélanome au moment de l'autopsie , bien que les métastases du foie surviennent relativement à la fin de la progression de la maladie avec une durée de vie moyenne seulement de 2-4 mois chez les patients atteints cliniquement des métastases hépatiques évidentes.

Les métastases osseuses sont relativement rares par rapport à d'autres sites mais sont encore observées cliniquement dans 11 à 17% des patients atteints du mélanome.

Les métastases au tractus gastro-intestinal se produisent relativement tard dans la progression du mélanome, une fois les métastases gastro-intestinales deviennent cliniquement évidente chez les patients, la moyenne de survie est estimé seulement à 2-4 mois.



**B- Suivi des malades opérés: [45]**

Les modalités de surveillance des malades opérés d'un mélanome primitif sont directement fonction de ces risques évolutifs. Elles ont été définies en France par l'actualisation de la conférence de consensus.

Dans tous les cas, des examens complémentaires adaptés sont demandés en fonction des signes anormaux décelés par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Il n'y a pas de marqueur biologique sérique fiable permettant de surveiller.

Tableau 16 : les modalités de surveillance selon le stade AJCC [45]

Stade I AJCC	<p>Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie</p> <p>Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence</p>
Stade IIA AJCC	<p>Examen clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an toute la vie</p> <p>Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence</p> <p>Option : échographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans</p>
Stades IIB et III AJCC	<p>Examen clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an toute la vie</p> <p>Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence</p> <p>Option : échographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans. Les autres examens d'imagerie peuvent être pratiqués ; leur fréquence est à adapter au cas par cas</p>

Ø Information du patient :

Le patient doit être informé sur la nécessité de consulter lors des symptômes de récurrence ou d'évolution de la maladie.

Quel que soit le stade, les techniques d'autodépistage d'un nouveau mélanome et d'autodétection d'une récurrence sont rappelées au patient (annexe).

Dans le cas des formes familiales, l'importance de cet autodépistage pour la parenté du premier degré (parents, enfants, fratrie) est également soulignée. Ces éléments font l'objet d'une information orale et écrite.

En outre, une information sera fournie :

ü sur les organismes et associations de patients pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits (cf. guide patient) ;

sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec en particulier le concours des assistants sociaux.

## IX. PREVENTION

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, la gravité du pronostic de ce cancer lorsqu'il est diagnostiqué tardivement et l'identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir convergent fortement vers la nécessité de développer des mesures de prévention.

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

### A. la prévention primaire : [19, 76]

La prévention primaire du mélanome (réduction des risques) passe par l'information des populations quant au risque lié aux expositions solaires et par la réduction de ces expositions. Elle s'adresse en priorité aux enfants, mais reste importante à tous les âges de la vie.

Donc cette prévention du rayonnement ultraviolet est basée sur :

- L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra violets A et B avec un indice de protection élevé (FPS 30 au minimum) en quantité suffisante avec renouvellement toutes les 2 heures.
- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de

soleil, bien que la fiabilité de cette protection dépende du tissu (la texture et l'épaisseur)

- Eviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement (10-16h) et préférer les zones ombragées.

Sont également disponibles certaines applications qui fournissent l'indice UV du jour comme UV Diagnostic solaire, Sunscreen et UV Safe Timer, qui proposent un «autodiagnostic» après que l'utilisateur a indiqué son type de peau. Ces applications sont disponibles gratuitement sur 'iOS' et 'Android'



Figure 50 : applications mobiles de gauche à droite : UV safe timer, Sunscreen, UV diagnostic solaire [76]

## B. la prévention secondaire : [19, 45]

La prévention secondaire ou dépistage doit être précoce pour améliorer le pronostic. En effet, plus un mélanome est dépisté tardivement, plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Les médecins doivent savoir examiner le tégument de leur patient dans son intégralité et doivent repérer les lésions pigmentées suspectes. La population générale doit connaître les signes d'appel qui doivent inciter à consulter.

Les familles à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance médicale particulière. Les sujets à risque doivent être informés et les sujets à très haut risque (premier mélanome, syndrome du nævus atypique) doivent avoir un suivi médicalisé spécifique (photographique, dermatoscopique).

Les facteurs suivants augmentent le risque de mélanome :

- La peau claire (phototype I et II – Risque relatif X2)
- Cheveux clairs (Risque relatif X1,5) ;
- Yeux clairs (Risque relatif X1,5)
- Expositions solaires répétées en cabine à ultra-violets (Risque relatif X 2 à X8)
- Antécédents de coup de soleil avec brûlure (Risque relatif X2)
- La présence en grand nombre de naevus > 100 (Risque relatif X7)
- La présence d'un grand nombre de naevus atypique (Risque relatif X16)
- Les antécédents personnels de mélanome (Risque relatif X 10 de développer un second mélanome)
- Les antécédents familiaux de mélanome (Risque relatif X 1,5 à 3)
- Les naevus congénitaux géants sont considérés comme des précurseurs potentiels de mélanome.

Le dépistage clinique est parfois difficile dans les situations suivantes :

- mélanome localisé au milieu de nævus atypiques multiples dont beaucoup peuvent répondre aux critères ABCD ;
- mélanome de l'appareil unguéal se présentant sous la forme d'une bande pigmentée longitudinale, s'élargissant lentement pour atteindre ou dépasser 5 mm de large ;
- mélanome achromique, parfois nodulaire et ulcéré, simulant un botryomycome ou une verrue irritée ;
- mélanome des muqueuses, se présentant sous la forme d'une tache noire plane.

### C. la prévention tertiaire : [77]

La prévention tertiaire ou chimioprévention, dans laquelle un médicament est administré de façon chronique dans le but de réduire le risque du mélanome serait hautement souhaitable si une approche sûre et efficace pourrait être développée.

Plusieurs agents oraux ont été envisagés pour la chimioprévention du mélanome et il s'agit notamment des antioxydants tels que l'épigallocatechine-3-gallate, N-acétylcystéine, le sélénium, le  $\beta$ -carotène, la vitamine E, le resvératrol, le lycopène, flavonoïdes et l'extrait de pépins de raisin, ces agents ont été jugés efficace chez la souris, mais aucun de ces agents n'a toujours démontré des effets positifs dans les essais humains.

# ETUDE DE CAS

## I. Objectifs de la thèse :

Le mélanome cutané a été, jusqu'à récemment, une zone plutôt délaissée en dermatologie et en médecine d'une façon générale, menant à un statut proche d'une maladie orpheline. Ce statut n'est plus toléré après la hausse d'incidence du mélanome dans le monde entier, en particulier dans les populations à risque.

L'idée et l'initiative de réaliser ce travail découle du fait qu'il n'ait pas une data base structurée et assez solide concernant les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du mélanome portant un timbre marocain.

A travers une étude rétrospective, recrutant 13 patients du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknès), nous souhaitons établir le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du mélanome au Maroc ; à partir duquel, on aura l'opportunité de positionner et de ficeler les points suivants :

- Ø Les données épidémiologiques marocaines actuelles du mélanome,
- Ø Les différents aspects et formes cliniques et histologiques du mélanome,
- Ø Les facteurs histopronostics,
- Ø Le profil évolutif,
- Ø L'évaluation de l'efficacité des traitements et des conduites pratiques devant un mélanome.
- Ø Les perspectives thérapeutiques.



## II. MATERIELS ET METHODES

### A. type, lieu et période d'enquête :

Notre approche d'investigation fait appel à une étude rétrospective recrutant les patients suivis en dermatologie pour mélanome cutané. Cette étude est pilotée au sein du service de dermatologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI-Meknès), étendue sur une période de 10 ans (janvier 2006 – décembre 2015).

### B. Echantillon :

14 patients, représentés par 14 dossiers médicaux, ont fait l'objet d'un screening approfondi, dont 9 hommes et 5 femmes, et seulement 13 patients qui ont réussi cette épreuve. Le dossier éliminé ne répond pas aux critères d'inclusion, ce qui donne un taux de participation de 92,8% de l'ensemble de l'échantillon analysé.

#### 1. Critères d'inclusion :

Les dossiers recrutés doivent répondre aux critères suivants :

- Ø Un diagnostic certain, basé obligatoirement sur l'étude anatomopathologique,
- Ø Une description anamnestique et clinique suffisamment détaillée,
- Ø Les résultats des bilans biologiques et radiologiques demandés,
- Ø Les traitements prescrits et les protocoles adoptés,
- Ø Une évaluation de l'évolution lésionnelle.

#### 2. Critères d'exclusion :

Sont exclus les dossiers qui incarnent l'un des éléments suivants :

- Ø Un manque de données générales (âge, sexe...),
- Ø Des précisions cliniques qui font défaut,

Au terme de ces critères, un dossier a été exclu pour manque d'un compte rendu d'examen anatomopathologique.

### C. Méthodologie :

#### 1. Fiche d'exploitation :

Les dossiers médicaux ont été exploités d'une manière méthodique et pratique grâce à une fiche de recueil de données bien structurée et assez ficelée, ciblant les éléments suivants :

- Ø un aperçu sur les données générales du patient (âge, sexe, profession...),
- Ø une analyse de la situation anamnestique (ATCD personnels et familiaux...),
- Ø les facteurs influençant l'apparition et l'évolution de la maladie (exposition solaire, phototype, naevus préexistant.....)
- Ø des spécificités cliniques et para cliniques,
- Ø les traitements instaurés ainsi que l'évolution de la maladie.

## Fiche de recueil de données: MELANOME

<p><b>Identité:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nom et prénom: .....</li> <li>• Age: .....</li> <li>• Sexe: .....</li> <li>• Profession: .....</li> <li>• N° du dossier: .....</li> <li>• N° de la fiche: .....</li> <li>• N° de la photo: .....</li> <li>• N° du téléphone: .....</li> <li>• Origine géographique: .....</li> <li>• Niveau socioéconomique Moyen <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/> bas <input type="checkbox"/></li> <li>• Assurance maladie: .....</li> </ul> <p><b>Motif de consultation:</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><b>Antécédents:</b></p> <p><b>Personnels:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition solaire: <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui(précisé): chronique <input type="checkbox"/> intermittente <input type="checkbox"/></li> <li>• Phototype: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI <input type="checkbox"/></li> <li>• Lésions précancéreuses: <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui(précisé)</li> <li>• Les microtraumatismes: <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui(précisé)</li> <li>• les produits appliqués sur la lésion: <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui(précisé)</li> </ul> <p><b>Familiaux:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cas similaires dans la famille: .....</li> <li>• Autres: .....</li> </ul>
--	--

<p><b>Examen clinique:</b></p> <p><b>local:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre des lésions : .....</li> <li>• Siege: .....</li> <li>• Taille (cm): .....</li> <li>• Morphologie : lésion nodulaire <input type="checkbox"/> ulcérée <input type="checkbox"/> ulcéro-bourgeonnante <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/></li> <li>• Mobilité : Mobile <input type="checkbox"/> Fixe <input type="checkbox"/></li> <li>• De novo <input type="checkbox"/> sur Naevus <input type="checkbox"/></li> <li>• Durée d'évolution : .....</li> <li>• Caractéristiques : Contours : réguliers <input type="checkbox"/> irréguliers <input type="checkbox"/> Couleur : .....</li> <li>Ulcération : .....</li> <li>Saignement : .....</li> <li>• Primaire <input type="checkbox"/> récidivante <input type="checkbox"/></li> </ul>	<p><b>Régional:</b></p> <p>Métastases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutanées <input type="checkbox"/></li> <li>• Viscérales <input type="checkbox"/></li> <li>• Ganglionnaires <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>Caractéristiques:</p> <p>Siège: .....</p> <p>Forme : .....</p> <p>Nombre : .....</p> <p>Consistance : .....</p> <p>Taille: .....</p> <p>Sensibilité : .....</p> <p>Contours : .....</p> <p>Mobilité : .....</p> <hr style="border: 1px solid blue;"/> <p><b>Général:</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
---	---

**Diagnostic anatomo-pathologique:**

Date: .././..

→ Sur biopsie simple  sur biopsie exérèse   
 → Histologie :  
 Composante latérale  Composante verticale   
 Nombre mitoses:..... Nécrose   
 Ulcération  Pigmentation   
 Engainement péri nerveux  Extension vers vaisseaux   
 Type histologique:.....  
 Niveau d'invasion:  
     Indice de Breslow :.....  
     Niveau de Clark : .....  
 Limites d'exérèses:  
     Latérales : tumorales  saines   
     Profondes : tumorales  saines   
 Immunomarquage:  
     PS100  HMB45  Mela A   
 Biologie moléculaire:  
     Mutation BRAF : oui  non   
 → Conclusion:  
 .....  
 .....

**Bilan d'extension et stadification:**

**Bilan d'extension local:**

Radiographie locale : Faite  Non faite   
     Résultat: .....  
 Echographie des aires ganglionnaires : Faite  Non faite   
     Résultat: .....

**Bilan d'extension général:**

Radiographie thoracique : Faite  Non faite   
     Résultat : .....  
 Echographie abdominale : Faite  Non faite   
     Résultat : .....  
 TDM Abdomino-pelviennne : Faite  Non faite   
     Résultat : .....  
 TDM Thoracique : Faite  Non faite   
     Résultat : .....  
 Scintigraphie osseuse : Faite  Non faite   
     Résultat : .....  
 Autres : .....

**Stade:** .....

**Traitement:**

Chirurgie: non  oui  marges d'exérèses : périphériques (mm): .....  
Profondes (mm): .....

Curage ganglionnaire : non  oui  Siège : .....  
Unilatéral  Bilatéral   
De nécessité  De principe

Chimiothérapie : non  oui  Interféron   
Déticene

Radiothérapie: oui  non   
Immunothérapie: oui  non

**Mode de réparation de la perte de substance:**

Immédiate  Différée  Date: ../../..  
Suture directe   
Cicatrisation dirigée : En vue d'une greffe   
En vue d'une réépithélisation

Greffe cutanée :   
Lambeau :

**Evolution:**

Sur plan Carcinologique : récurrence  Métastase   
Sur plan plastique :  
- si greffe cutanée : bonne évolution :  Lyse :   
- si couverture par lambeau :  
Souffrance partielle  Souffrance totale   
Nécrose partielle  Nécrose totale   
Bonne évolution

**Décès** : oui  non

Figure 51 : fiche d'exploitation des dossiers

## 2. Analyse statistique :

Les variables de distribution qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage ; et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.

- Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS (*Statistical Package For the Social Sciences*) version 13.0.
- La saisie des données, et les graphiques ont été réalisés grâce au *Microsoft Office Excel 2013*.

### III. RESULTATS ET ANALYSE

#### A. Analyse épidémiologique :

##### 1. Répartition annuelle de l'échantillon :

Durant la période de 10 ans, l'année 2014 a connu un nombre plus ou moins significatif de mélanomes diagnostiqués par rapport aux autres années. En effet, l'année 2014 a marqué une série de points atteignant les 30,7% ; soit un effectif de 4 malades. Les années 2008 et 2009 ont été stériles en matière de cas diagnostiqués.

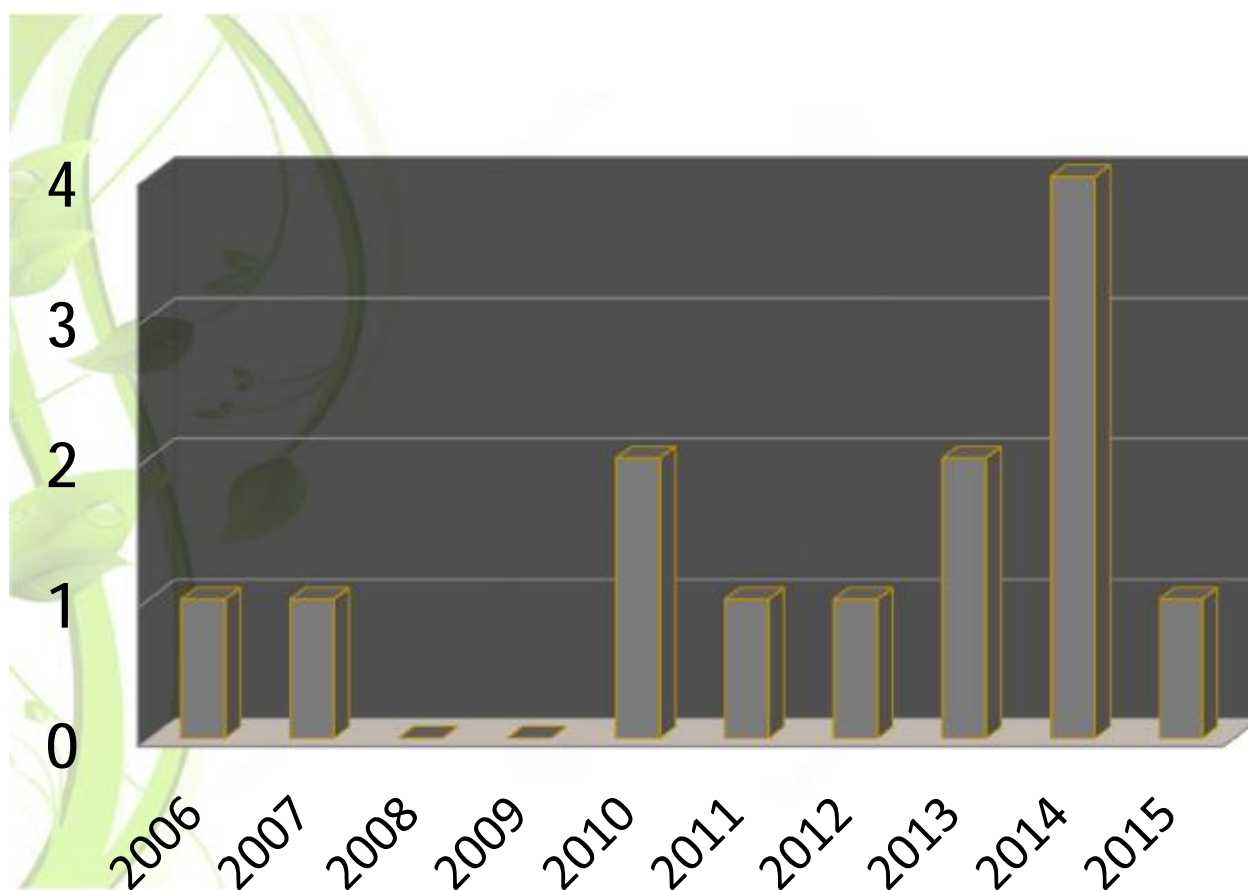


Figure 52 : le nombre de cas en fonction des années

## 2. Répartition selon l'âge :

Sur les 13 malades étudiés, La variance d'âge débute à partir de 45 ans jusqu'à l'âge de 65 ans, un pic de 46,1% a été constaté chez les tranches d'âge comprises entre 45 et 48 ans. Aucun cas de mélanome de l'enfant n'a été constaté dans notre série.

Le moyen d'âge était 52,7 ans chez les deux sexes. En effet, et plus spécifiquement, l'âge moyen chez le sexe féminin était 49,6 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 54,75 ans.

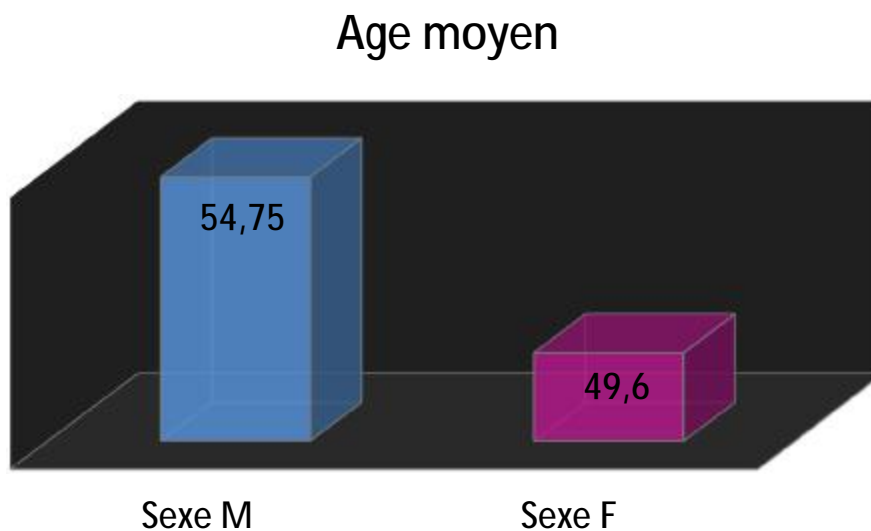


Figure 53 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen/sexe



### 3. Répartition en fonction du sexe :

Le sexe masculin faisait la une entre les rangs des patients étudiés avec un taux de 61,5%. L'effectif féminin représentait un pourcentage de 38,5% et par conséquent, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 1,6.

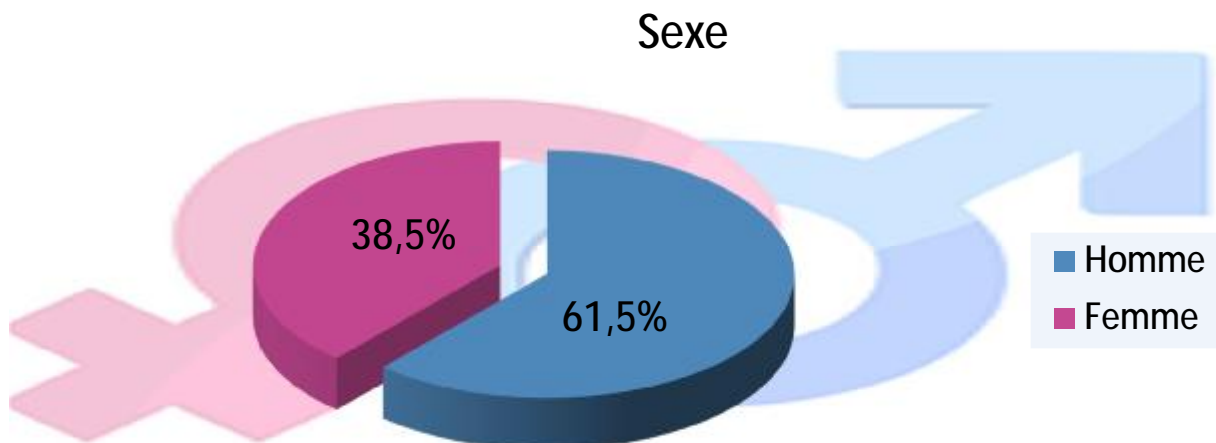


Figure 54 : répartition de l'échantillon en fonction du sexe

### 4. Profession :

La profession a été précisée chez 6 patients, ils sont des agents militaires, 4 patients civils, dont la profession n'a pas été mentionnée. 3 femmes ont été enregistrées en tant que conjointes militaires.

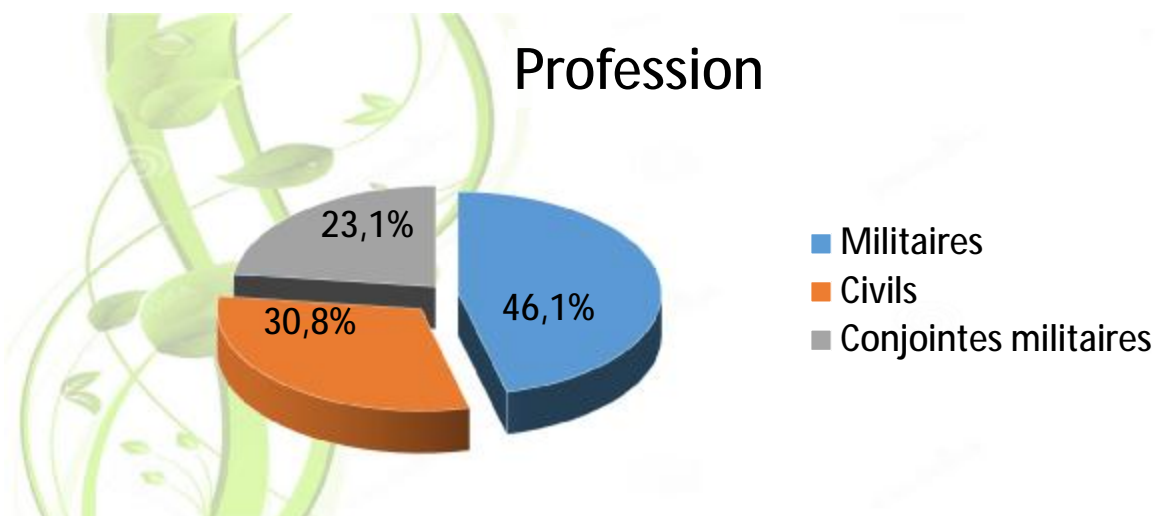


Figure 55 : répartition de l'échantillon selon la profession



### 5. Répartition de l'échantillon selon l'origine géographique:

L'origine géographique a été précisée chez 12 patients selon l'ancien découpage territorial, dont sept de la région Meknès-Tafilalet, deux d'Oujda, deux de Fès et 1 de Khénifra.

4 patients (30,8%) provenaient de zones rurales.

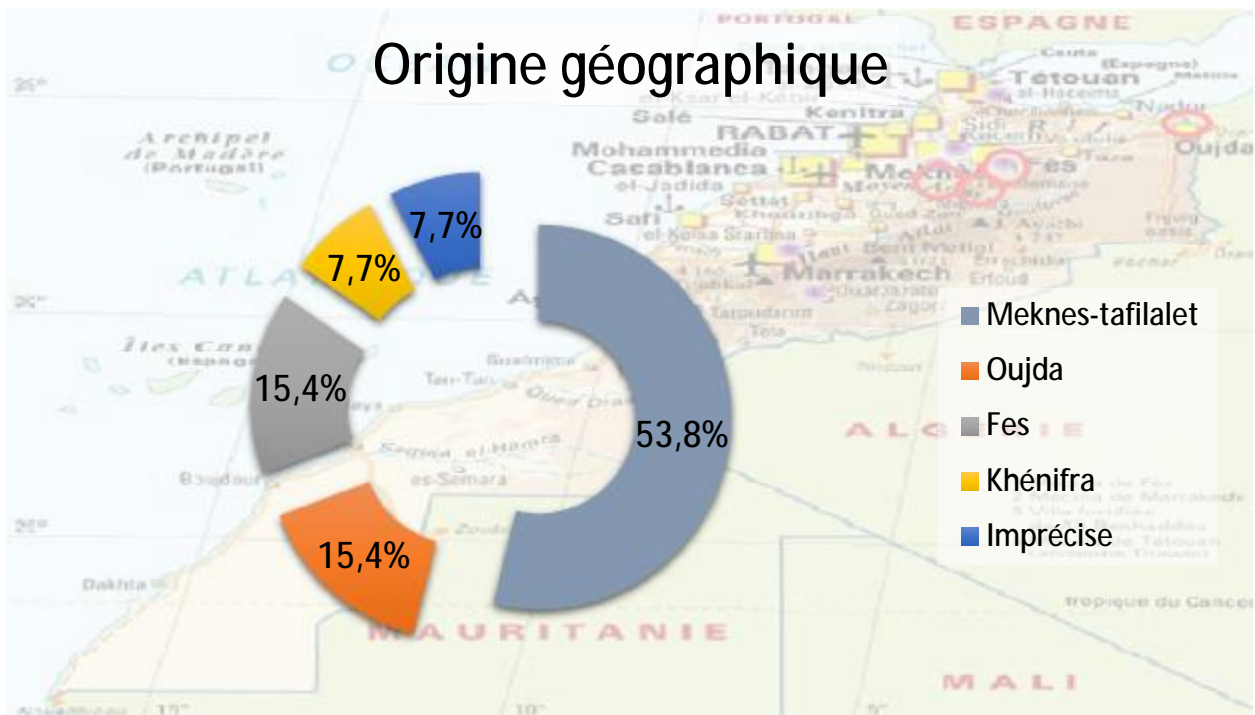


Figure 56 : répartition selon l'origine géographique

### 6. Répartition de l'échantillon selon le phototype :

Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 53,8%, alors que le phototype I et VI s'absentaient carrément au sein du groupe étudié. Les autres variantes (II, IV, V) sont présentes avec des pourcentages égaux.

#### Répartition de l'échantillon selon le phototype

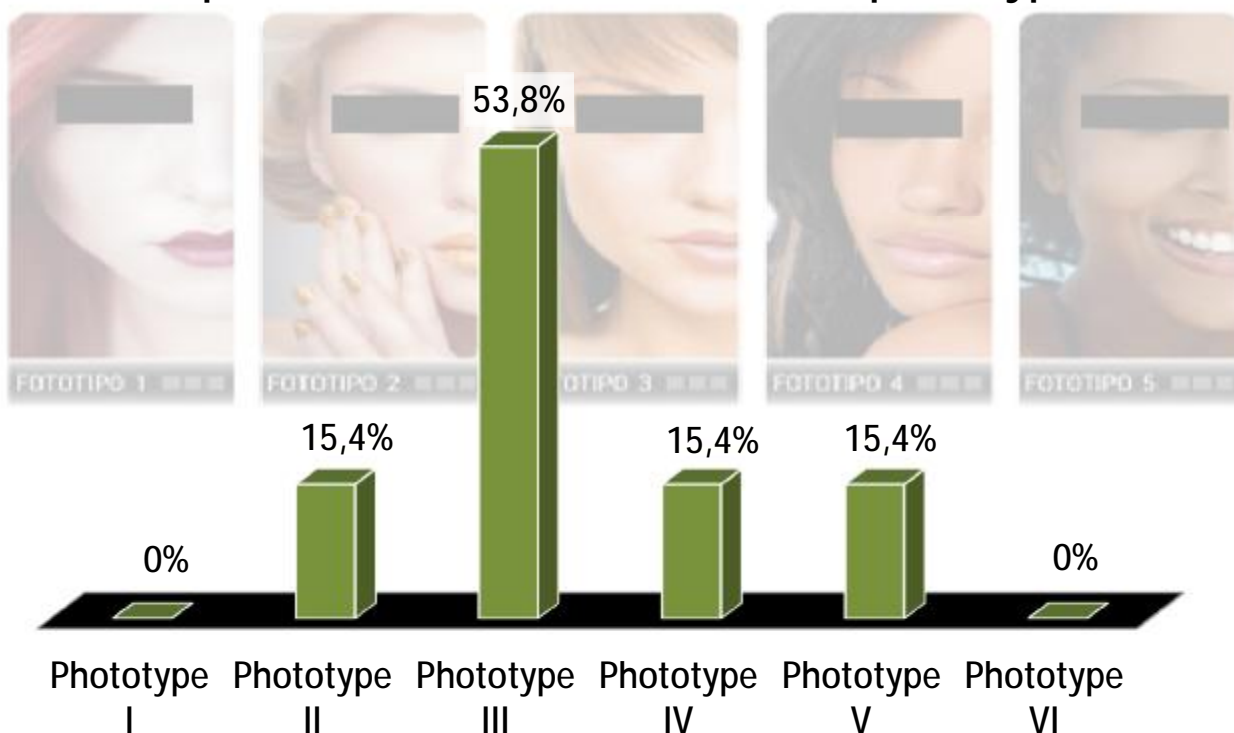


Figure 57 : répartition de l'échantillon selon le phototype

### 7. Les facteurs de risque :

#### Ø L'exposition solaire :

Dix de nos patients, soit 76,9% avaient noté une exposition solaire chronique durant leur vie. Les trois autres patients ont mentionné une exposition intermittente et intense avec des coups de soleil pendant l'enfance (coups de soleil et brûlure à la plage).

#### Ø Les microtraumatismes :

La notion de microtraumatismes à répétition a été retrouvée chez 5 de nos patients. Soit 38,5% de notre échantillon. Les 5 patients sont des militaires, ils

rapportent la notion de microtraumatismes plantaires répétés après de longs parcours avec les chaussures réglementaires, type rangers.

Ø Autres facteurs de risque :

La présence des lésions préexistantes qui pourraient faire le lit de Mélanome, notamment un naevus préexistant, une xéroderma pigmentosum et la mélanose de Dubreuilh, n'ont été retrouvés chez aucun de nos patients.

Contexte néoplasique personnel ou familial : la revue des antécédents de nos patients et de leur famille n'a pas permis de mettre en évidence de susceptibilité particulière.

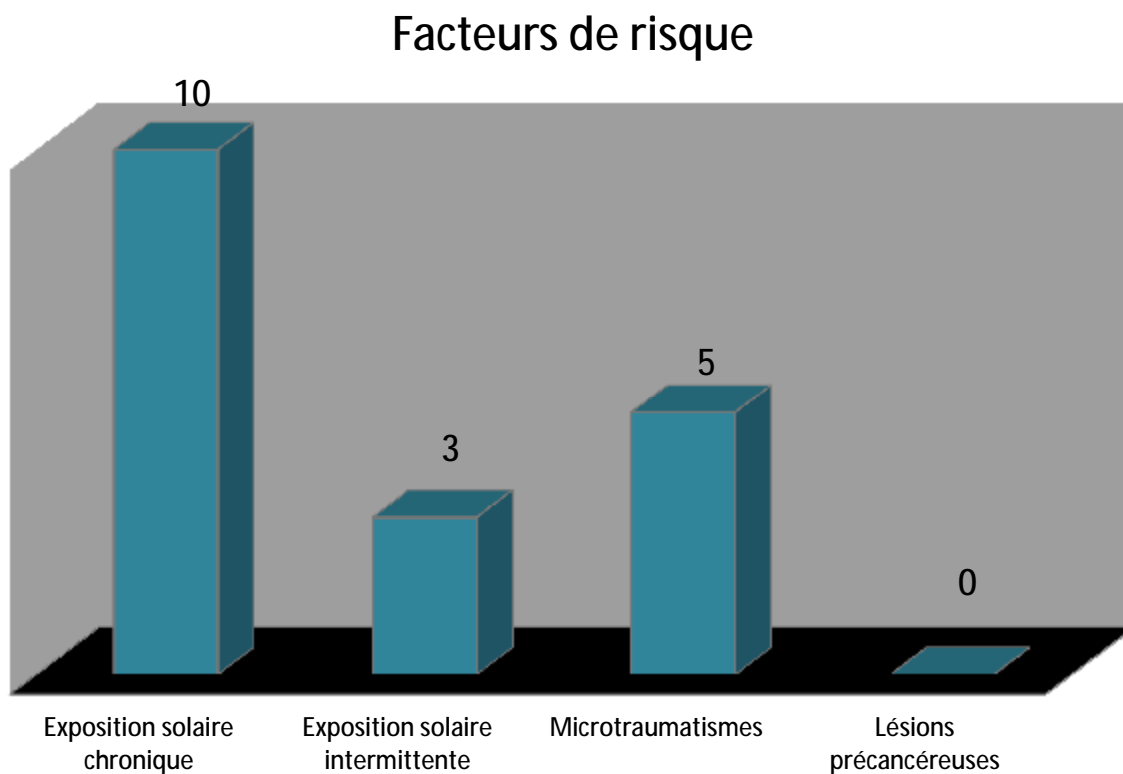


Figure 58 : répartition des facteurs de risque selon le nombre de cas

## B. Analyse clinique :

### 1. Le motif de consultation :

9 patients ont consulté après la constatation de signes évolutifs (augmentation de volume chez 6 patients, changement d'aspect chez 3 patients), 1 patiente a consulté en stomatologie pour une lésion de la face, disgracieuse sur le plan esthétique.

1 patient s'est présenté pour des adénopathies inguinales et poplités, et un patient pour lymphangite avec cellulite du membre inférieur gauche. La lésion tumorale a été de découverte fortuite lors d'un examen dermatologique systématique chez 1 patient.

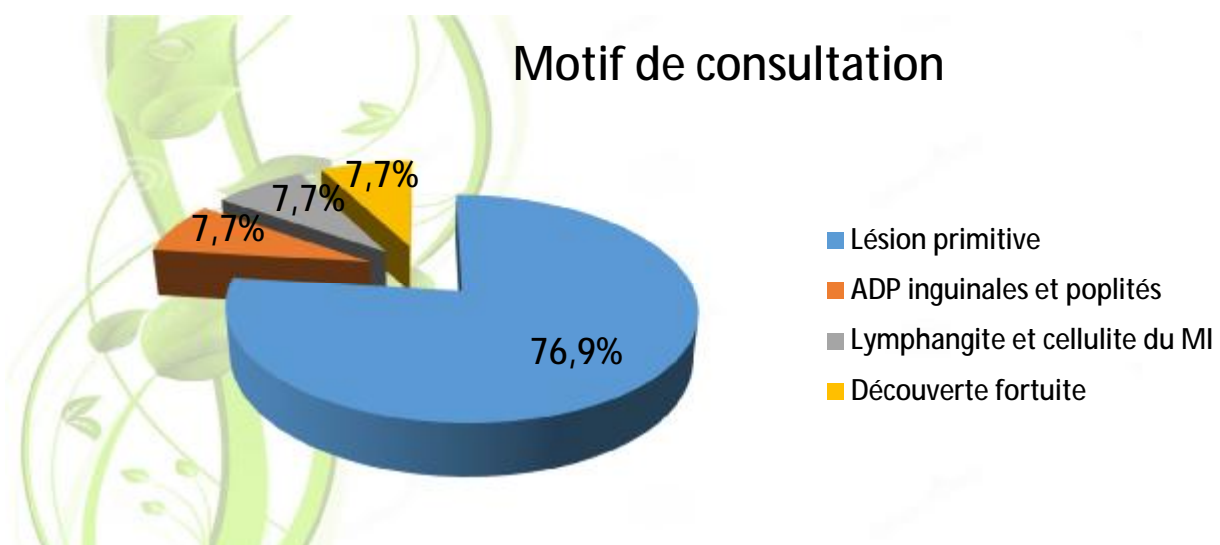


Figure 59 : répartition de l'échantillon selon le motif de consultation

2. Le délai de consultation:

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation varie entre 30 jours et 20 ans avec un délai moyen de consultation de 3,4 ans. On note que les délais les plus proches sont enregistrés chez les femmes, avec un délai moyen de l'ordre de 1,2 an.

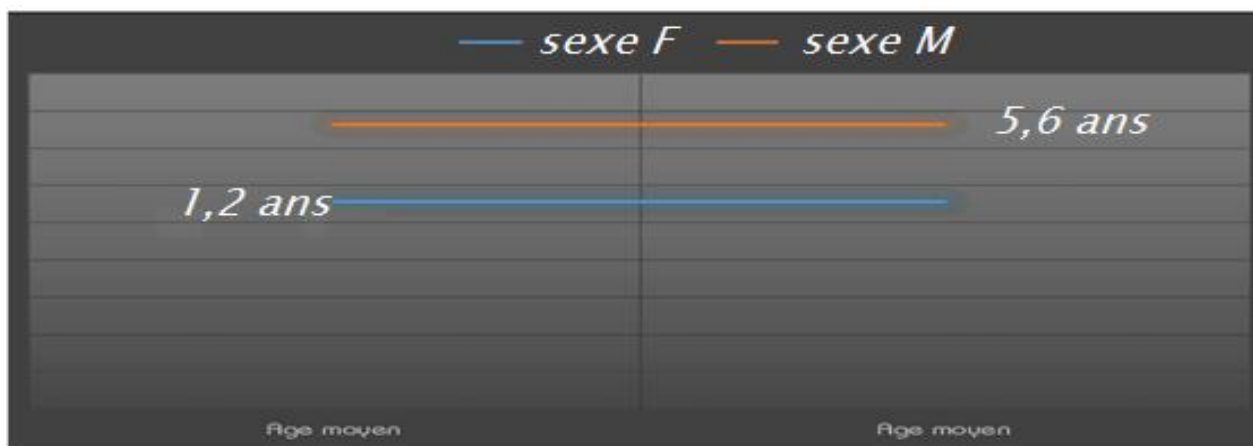


Figure 60 : distribution de l'échantillon en fonction du délai moyen de consultation / sexe

3. Le siège :

La moyenne de l'atteinte plantaire était à l'ordre de 69,2% et se positionnait à la tête de l'échantillon, suivie par le pouce (15,4%), la face et le gros orteil avec des pourcentages égaux (7,7% chacun).

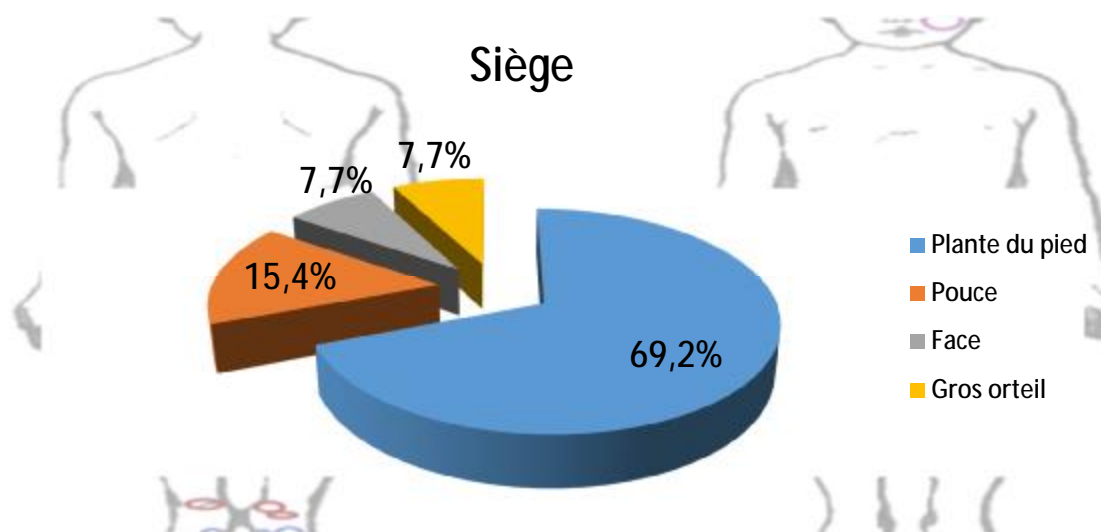


Figure 61 : répartition de l'échantillon selon le siège de la lésion

#### 4. Le nombre de lésions :

La lésion tumorale primitive était unique chez tous nos patients.

#### 5. La taille :

La taille de la lésion tumorale variait entre 0,4 et 10cm, avec une taille moyenne de 2,66cm.

#### 6. L'aspect clinique :

12 patients avaient une pigmentation diffuse hétérochrome suspecte de malignité, la lésion était achromique chez un patient.

La forme ulcéro-bourgeonnante remportait le maximum de points et se plaçait au front de l'échantillon avec un chiffre de 69,2%, suivie par la forme nodulaire qui se positionnait en 2ème rang avec un pourcentage de 23,1%, la forme ulcérée rejoignait la 3ème position avec un chiffre de 7,7%.

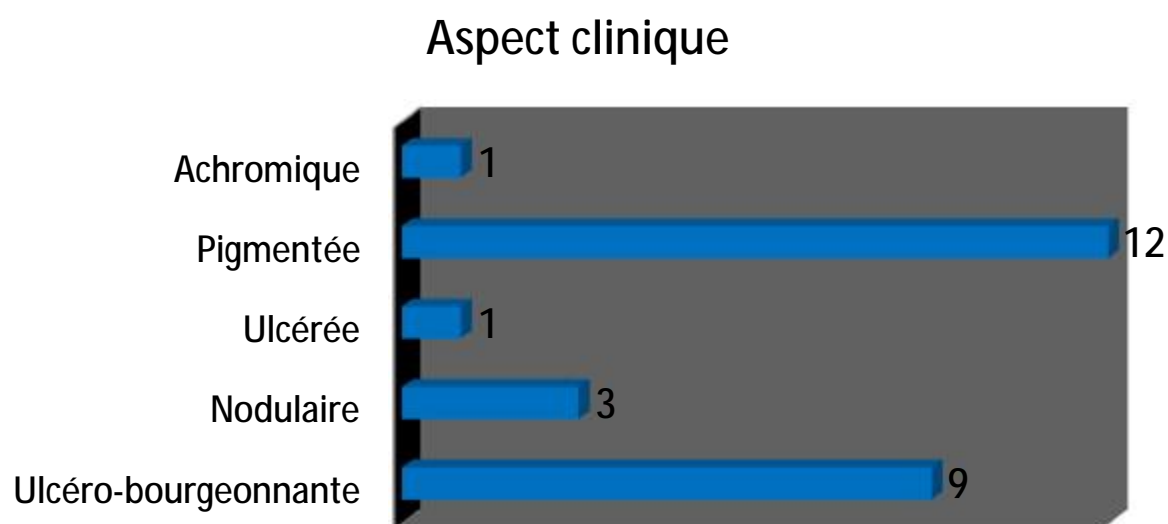


Figure 62 : les différents aspects cliniques des lésions cancéreuses

## C. Analyse histologique

### 1. L'étude histologique :

L'étude anatomopathologique est un critère majeur d'inclusion, tous nos patients ont bénéficié de cet examen indispensable qui permet de confirmer la nature mélanocytaire, de préciser le type histologique, et d'évaluer les facteurs pronostics essentiellement l'indice de Breslow et la classification de Clark et Mihm.

#### 1.1. Prélèvement :

Les fragments communiqués ont été prélevés par :

Ø Biopsie exérèse de la tumeur primitive chez 12 patients, soit 92,3% de notre échantillon.

Ø Biopsie simple de la tumeur chez 1 patient, ce qui représente 7,7 %.

#### 1.2. La nature mélanocytaire :

L'examen histologique a montré une prolifération tumorale pigmentée chez 12 patients, soit 93,3%, dont 3 ont bénéficié d'un dosage des marqueurs immunohistochimiques.

L'absence de pigmentation a été notée chez 1 patient, soit 7,7%, il a nécessité un complément immunohistochimique.

### 1.3. Les critères de malignité :

- ü La tumeur était en phase d'extension verticale dans 92,3% des cas et en phase d'extension horizontale dans 7,7% des cas.
- ü Le polymorphisme cellulaire a été retrouvé dans 6 cas soit 46%.
- ü Les cellules tumorales présentaient des atypies cellulaires dans tous les cas soit 100% et des mitoses dans 6 cas soit 46,1%.

### Critères de malignité

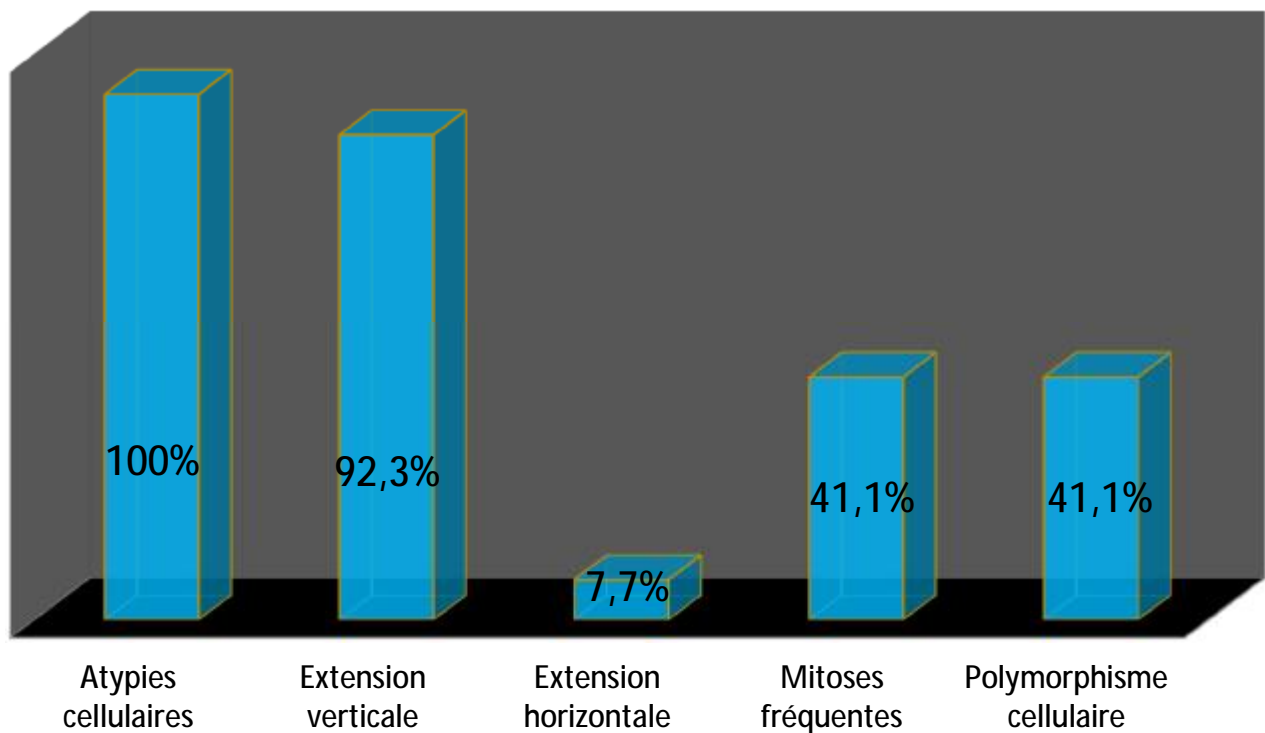


Figure 64 : les critères anatomopathologiques de malignité



#### 1.4. Le type histologique :

Dans notre série, 9 patients avaient un mélanome acral lentigineux (ALM) soit 69,2%, 3 avaient un mélanome nodulaire 23,1% et 1 un mélanome à extension superficielle 7,7% (SSM). Le mélanome de Dubreuilh s'absentait carrément au sein de l'échantillon.

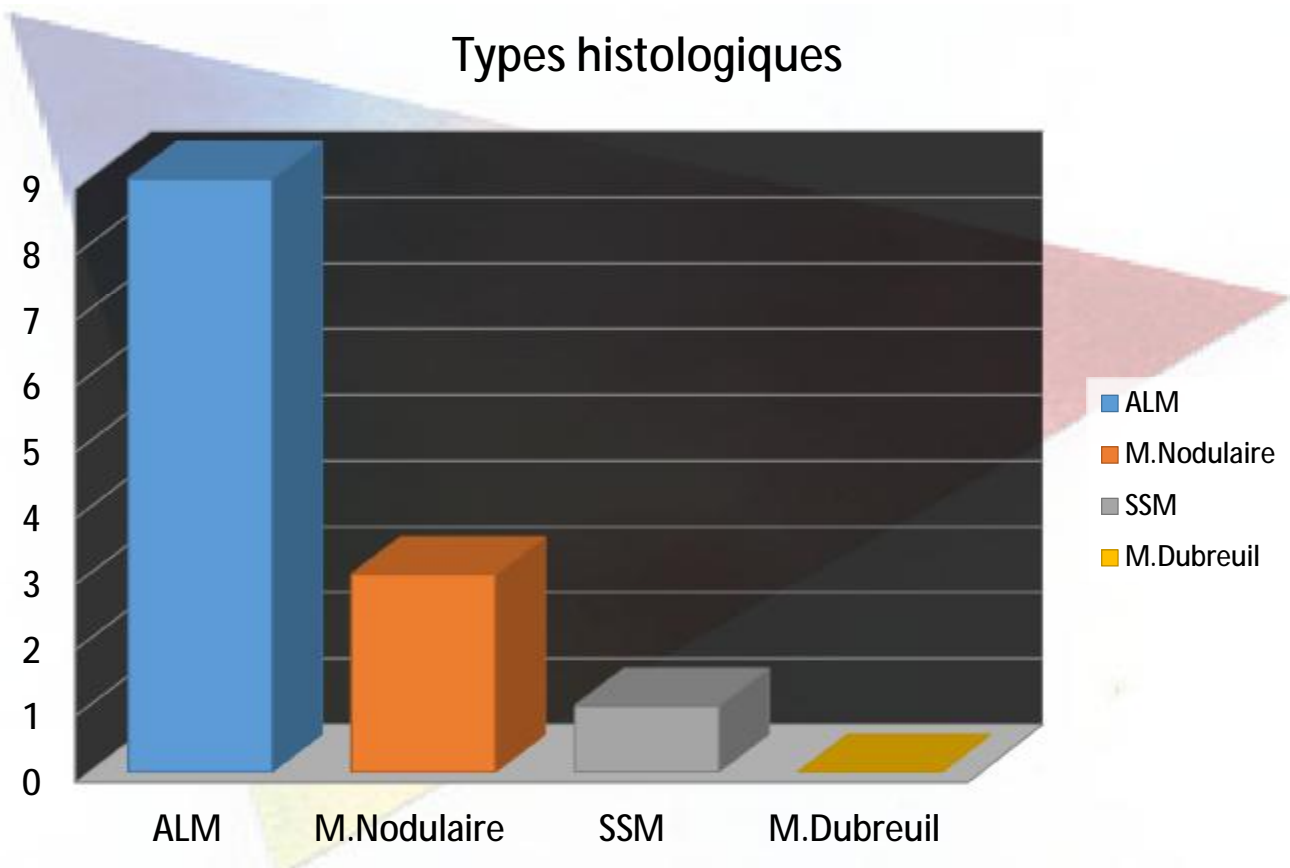


Figure 63 : répartition des types histologiques selon le nombre de cas

1.5. Les facteurs histopronostics :Ø L'indice de Breslow :

L'indice de Breslow a été précisé sur la biopsie initiale chez 12 patients, et varie entre 0,8 mm et 8 mm avec une moyenne de 3,52 mm.

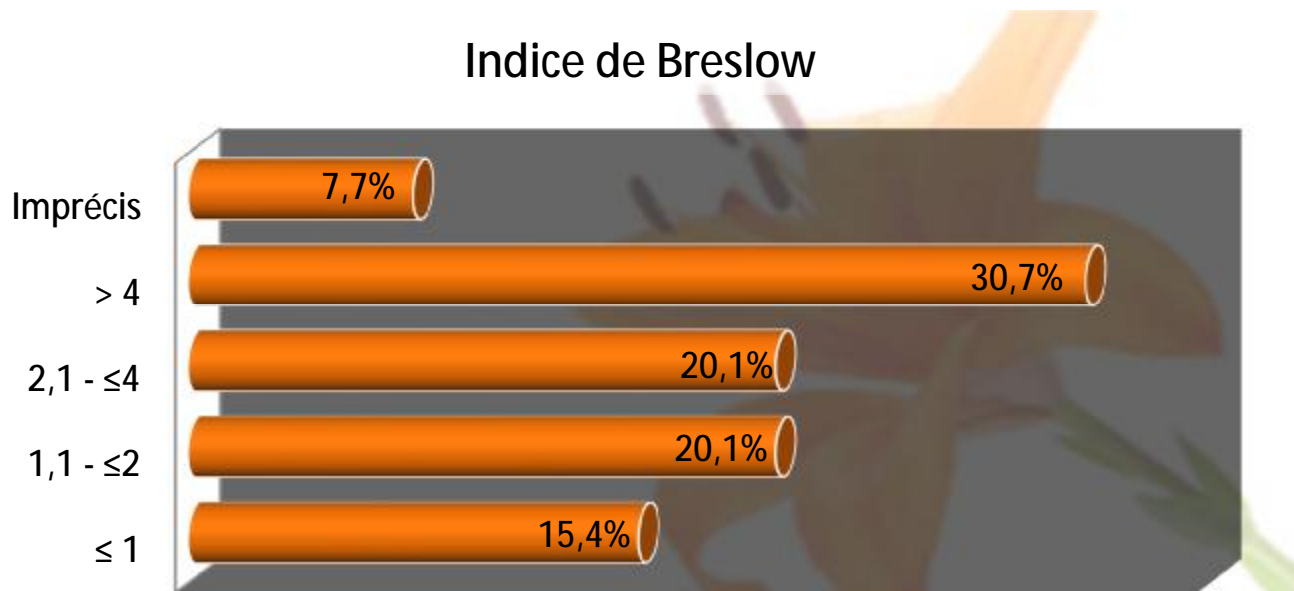


Figure 65 : répartition des patients selon l'indice de breslow

Pour avoir une corrélation plus précise entre la taille clinique et l'indice de Breslow, nous avons réparti les patients entre les différents sous-groupes, en fonction de la taille tumorale clinique ( $\leq 1$  cm, 1,1-4 cm, 4,1-6 cm et  $> 6$ cm) et L'indice de Breslow ( $\leq 1$  mm ; 1,1 -  $\leq 2$ mm ; 2,1-  $\leq 4$ mm et  $> 4$ mm). Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 17 : corrélation entre indice de Breslow et la taille clinique

		Indice de Breslow (mm)			
		$\leq 1$	1,1- $\leq 2$	2,1- $\leq 4$	$> 4$
La taille clinique (cm)	$\leq 1$	33%(1)	33%(1)	34%(2)	-
	1,1 - $\leq 4$	16,6%(1)	33,3% (2)	16,6%(1)	33,3%(2)
	4,1 - $\leq 6$	-	-	-	100%(1)
	$> 6$	-	-	-	100%(1)

A partir de ce tableau on note que l'indice de Breslow était supérieur à 4 mm chez 33,3% des cas dont la taille dépasse 1,1cm, ainsi que chez les deux cas dont la taille dépasse 4cm (100%).

Pour évaluer la corrélation entre le type histologique et l'indice de Breslow, on a rapporté les résultats sur le tableau suivant :

Tableau 18 : corrélation entre l'indice de Breslow et le type histologique :

type histologique	Indice de Breslow (mm)			
	≤ 1	1,1 - ≤2	2,1 - ≤ 4	>4
m. acral lentigineux (8)	12,5%(1)	37,5%(3)	37,5%(3)	12,5%(1)
M. nodulaire (3)	-	-	-	100%(3)
M. a extension superficielle (1)	100%(1)	-	-	-

Ce tableau nous rapporte que l'indice de Breslow était supérieur a 4mm dans tous les cas de mélanome nodulaire, et dans un seul cas de mélanome acrolentigineux, alors qu'il était inférieur a 1mm dans le SSM et dans un seul cas de mélanome acrolentigineux.

Ø Le niveau de Clark :

Le niveau de Clark a été précisé chez 8 patients (61,5%). Ainsi, 4 malades (30,7%) présentaient un niveau de Clark V, suivi du niveau de Clark II avec 2 cas (15,4%), les niveaux III et IV étaient présents avec des pourcentages égaux : 7,7% chacun.

Niveaux de Clark

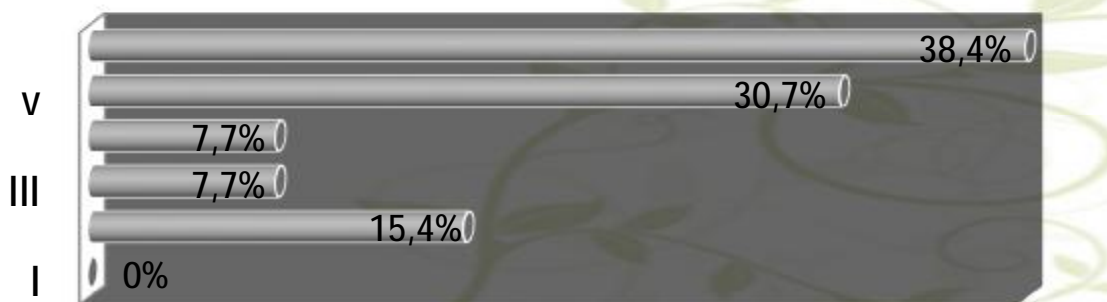


Figure 66 : répartition des patients selon le niveau de Clark

Ø Autres facteurs histopronostics :

L’ulcération intra-tumorale a été retrouvée dans 8 cas, avec coexistence de signes de régression chez 1 patient. L’engainement périnerveux et l’extension vasculaire ont été retrouvés dans deux cas.

Autres facteurs histopronostics

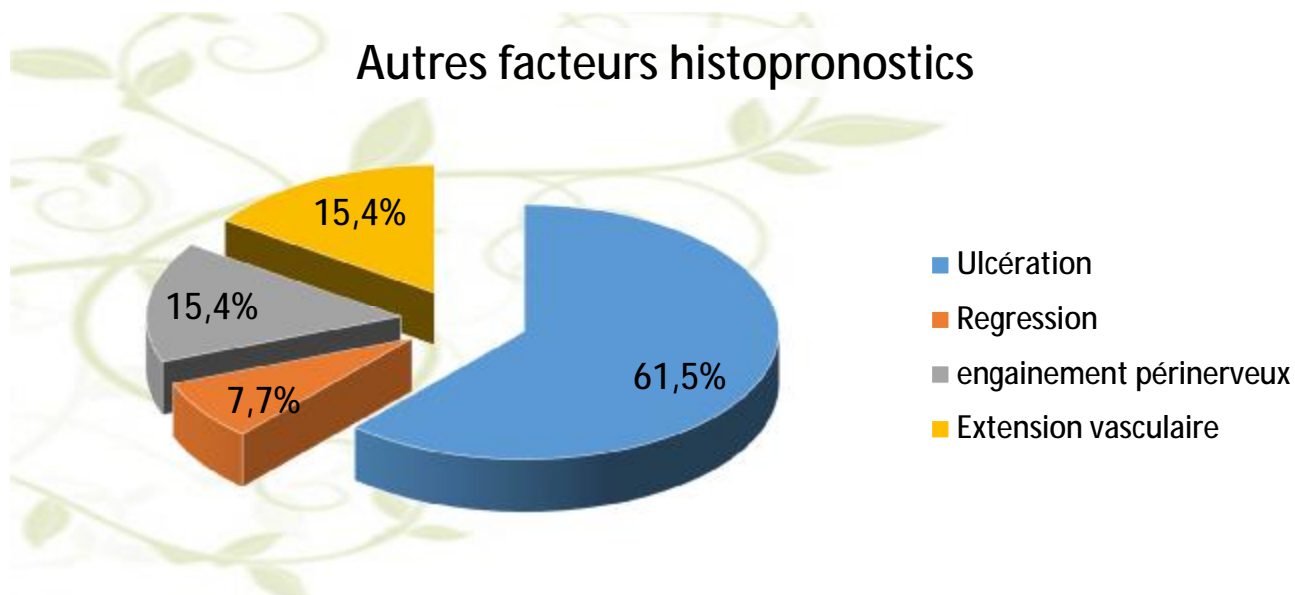


Figure 67 : répartition de l’échantillon selon l’ulcération, la régression, l’engainement périnerveux et l’extension vasculaire

### 1.6. l'état des marges d'exérèse :

Sur la pièce de biopsie initiale, les marges d'exérèse étaient saines dans 6 cas (46,1%), tumorales dans 2 cas (15,4%) et imprécises dans 5 cas (38,5%).

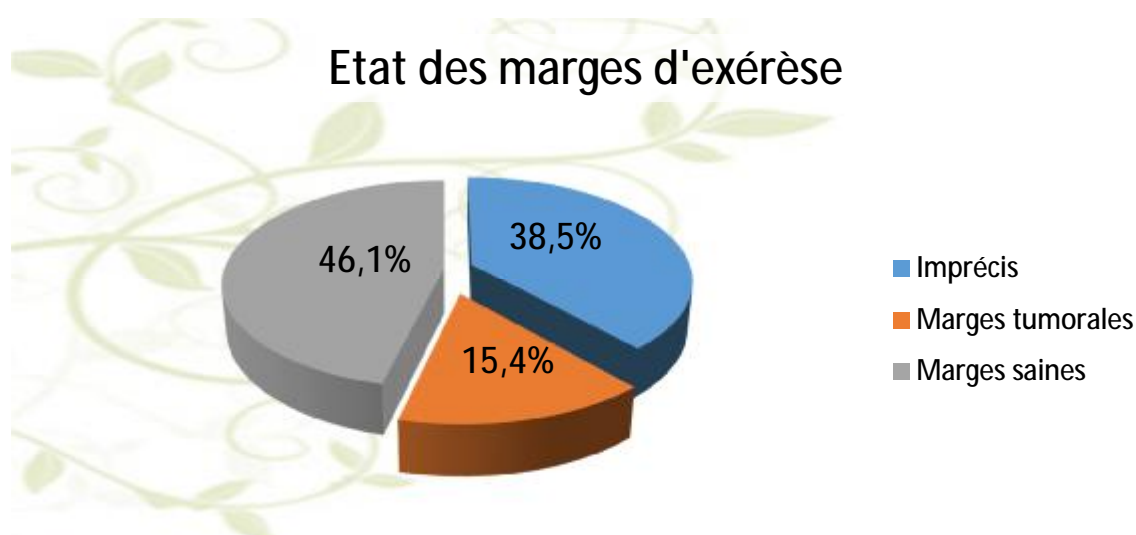


Figure 68 : résultat de l'état des marges d'exérèse

### 2. L'étude immuno-histochimique :

Quatre patients ont bénéficié d'une étude immuno-histochimiques. L'anti-Méla A et l'HMB45 ont été positifs chez les 4 patients, alors que l'anti-PS100 a été positif chez 3 patients. Les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 19 : résultats du dosage des marqueurs immuno-histochimiques selon le nombre de cas.

Marqueurs	Nombre de cas		pourcentage
	positif	négatif	
Anti-PS100	3	1	75%
Anti-Méla A	4	0	100%
Anti-HMB45	4	0	100%

## D. Bilan d'extension et classification :

### 1. Bilan d'extension :

#### a. bilan clinique :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique général a la recherche d'une extension locorégionnale ou générale, d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou d'un naevus atypique. Au terme de ce bilan, deux patients ont présenté des adénopathies inguinales et poplitées suspectes de malignité et un patient avec des ADP axillaires homolatérales. L'examen clinique a révélé aussi l'existence de multiples nodules sous cutanés infra-centimétriques chez le patient qui consultait pour lymphangite et cellulite du membre inférieur gauche.

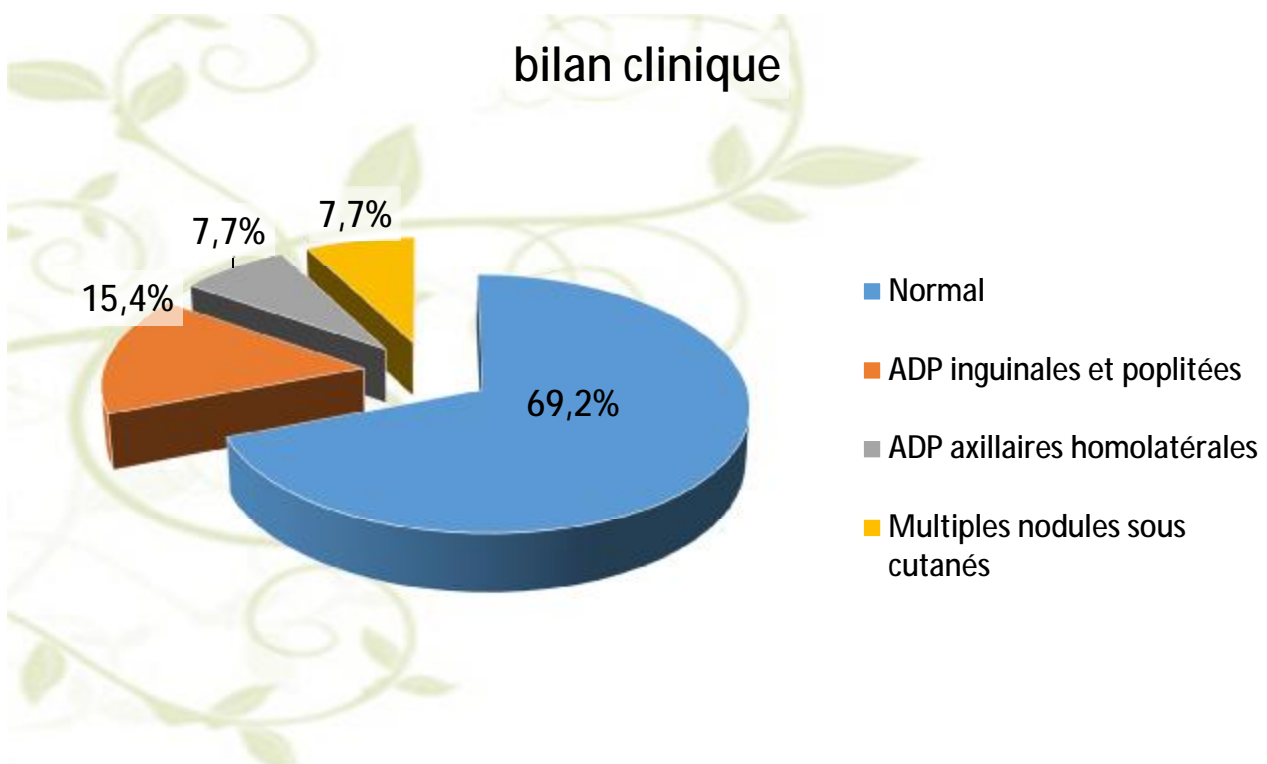


Figure 69 : résultats du bilan clinique

**b. bilan paraclinique :****• Bilan d'extension local :**

La radiographie locale a été réalisée chez 6 patients présentant des mélanomes cutanés avec suspicion d'infiltration locale. Elle a objectivé une image d'ostéolyse chez un patient avec mélanome du gros orteil, et un épaissement des parties molles sans lésion osseuse visible en regard chez un patient dont la localisation est plantaire.

**• Bilan d'extension général :**

- Ø Radiographie thoracique : réalisée chez 9 patients, soit dans le cadre du bilan d'extension ou dans le cadre du bilan préopératoire. Elle était normale dans tous les cas.
- Ø Echographie des aires ganglionnaires : réalisée chez tous les patients, un patient avait des ADP d'allures bénignes (réactionnelles), et 4 patients avec des ADP suspects de malignité.
- Ø Echographie abdominale : réalisée chez 7 patients, normale dans tous les cas.
- Ø Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) : réalisé chez 7 patients, il a objectivé une tumeur rénale polaire inférieure gauche avec métastases ganglionnaires axillaires homolatérales chez un patient avec mélanome du pouce évoluant depuis 3 ans, les urologues ont confirmé l'origine métastatique par la biopsie scanno-guidée.
- Ø Scanner cérébral : réalisé chez 4 patients, il était sans particularités.

Ainsi, la prescription des examens radiologiques au sein de notre échantillon a été répartie comme suivant :

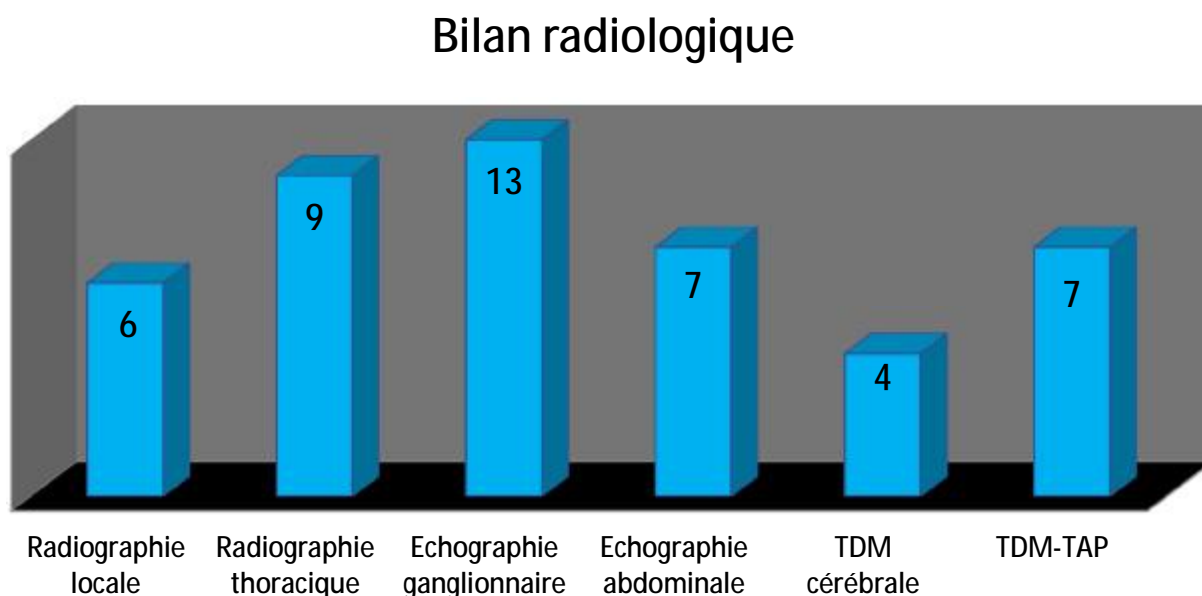


Figure 70 : répartition de la prescription des examens radiologiques selon le nombre de cas

Ø La biopsie exérèse d'un nodule sous cutané à distance de la lésion initiale a été faite pour un patient, elle était en faveur d'une métastase cutanée d'un mélanome nodulaire.

Ø Bilan biologique : un bilan biologique a été réalisé chez tous nos patients, soit à la recherche d'un syndrome paranéoplasique biologique, ou dans le cadre de classier la tumeur selon la classification de TNM de l'AJCC 7ème édition.

Ce bilan comprenait :

- § NFS+CRP ;
- § Ionogramme sanguin ;
- § Bilan hépatique complet ;
- § Bilan lipidique.



Le lactate déshydrogénase (LDH) a été demandé chez 4 patients, élevé dans trois cas.

Au terme de ce bilan, 4 patients avaient une anémie (30,8%), 2 patients avec une hypercholestérolémie (15,4%). Le LDH était élevé chez 3 patients, dont 1 avait une anémie.

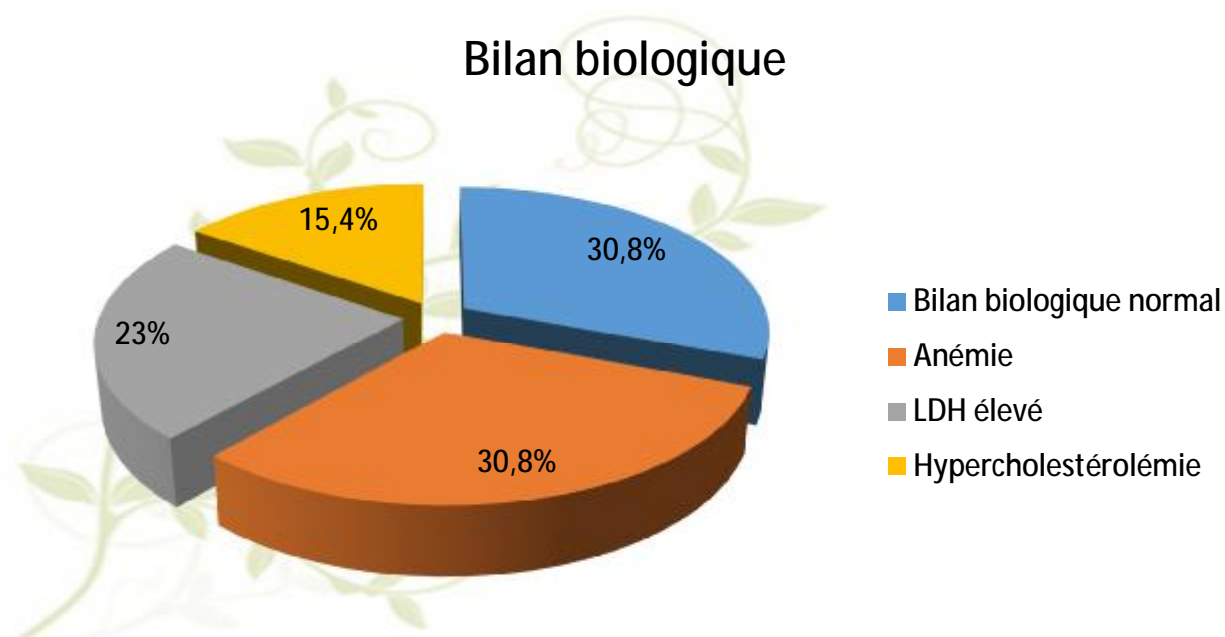


Figure 71 : résultats des bilans biologiques

### c. bilan des métastases :

Au terme du bilan clinique et paraclinique, le profil métastatique du mélanome au sein de notre échantillon a été réparti comme suivant :

- Ø Les métastases en transit (sous cutanées à distance) avec atteinte ganglionnaire ont été retrouvées chez un patient (7,7%),
- Ø Les métastases ganglionnaires ont été retrouvées chez deux patients (15,4%),
- Ø Les métastases à distance (rénales) avec ADP axillaires homolatérales chez un patient (7,7%)

### Bilan des métastases

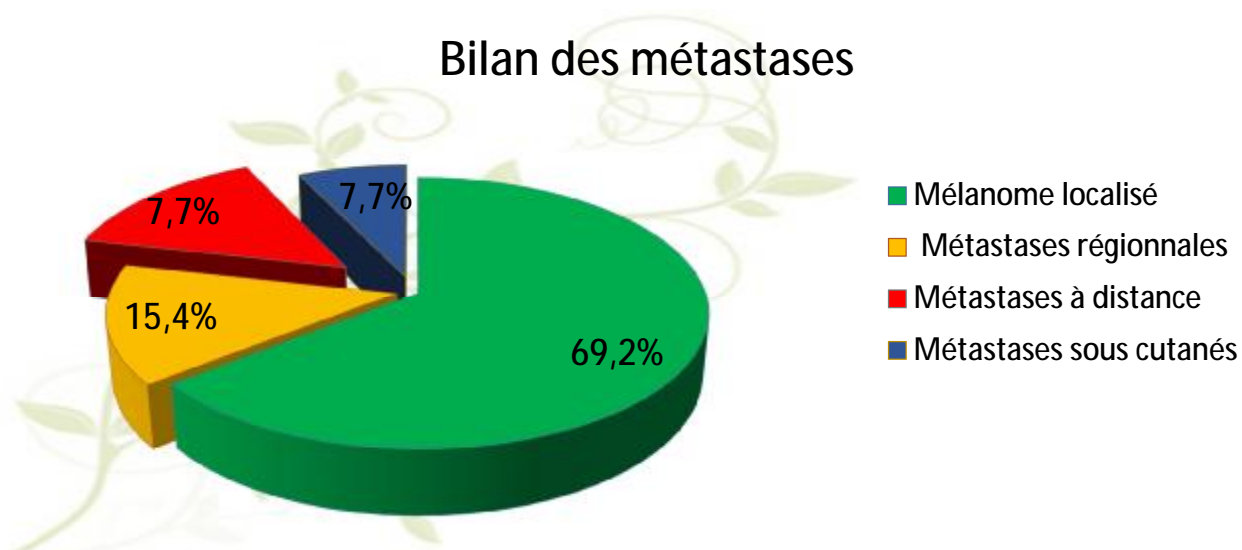


Figure 72 : bilan métastatique

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

Tableau 20 : corrélation entre le type histologique et le développement de métastases

Type histologique	Métastases		Nombre de cas
	Présentes	Absentes	
M. acrolentigineux	33,3% (3)	66,6% (6)	9
M. nodulaire	33,3% (1)	33,3% (2)	3
SSM	0%	100%	1

Le mélanome acrolentigineux et nodulaire ont marqué leur présence avec un taux de 33,3% de métastase chacun, le mélanome superficiel extensif a fait un passage amical dans notre série.

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

Tableau 21 : corrélation entre l'indice de Breslow et le développement des métastases

Indice de Breslow (mm)	Métastases		Nombre de cas
	Présentes	Absentes	
≤1	0%	100%	2
1,1 - ≤2	0%	100%	3
2,1 - ≤4	66,6% (2)	33,3% (1)	3
>4	50% (2)	50% (2)	4

Tous les cas métastatiques dans notre série sont corrélés avec un Breslow supérieur à 2,1 mm. Pour le niveau de Clark, les métastases sont observées à partir du niveau IV.

Tableau 22 : corrélation entre le niveau de Clark et le développement de métastases

Niveau de Clark	Métastases		Nombre de cas
	Présentes	Absentes	
II	0%	100%	2
III	0%	100%	1
IV	100%	0%	1
V	75%	25%	4

Tableau 23 : récapitulation de la répartition des cas métastatiques :

Type histologique	Indice de Breslow	Niveau de Clark	Site métastatique
Acral lentigineux	>4mm	IV	Ganglionnaire
Acral lentigineux	2,1 - 4mm	V	Sous-cutané
Acral lentigineux	2,1 - 4mm	V	Rénal
Nodulaire	>4mm	V	ganglionnaire

2. Classification TNM de l'AJCC édition 2009 :

A partir des données du bilan d'extension et les résultats du compte rendu anatomopathologique, nous avons réparti les patients en fonction de la classification AJCC 2009. Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau 24 : classification de l'échantillon selon la classification TNM de l'AJCC 7<sup>ème</sup>

		<u>édition</u>	
	Stades		Nombre de cas
0	-		0
I	Ia		2
	Ib		0
	IIa		3
II	IIb		2
	IIc		1
	IIIa		1
III	IIIb		1
	IIIc		0
IV	-		2
imprécis	-		1

D'après le tableau, 2 malades sont classés en stade I (15,4%), 6 malades en stade II (46,1%), 2 en stade III (15,4%) et 2 en stade IV (15,4%).

La détermination du stade avec certitude a été impossible chez un patient, vu que l'examen anatomopathologique s'est effectué sur biopsie cutanée car la lésion était de grande taille (10/10cm) dont l'exérèse totale sans justification carcinologique serait délabrante. Mais l'absence d'extension locorégionale et générale permet de le classer comme mélanome localisé (soit stade I ou II).

## Stadification selon l'AJCC 7ème édition

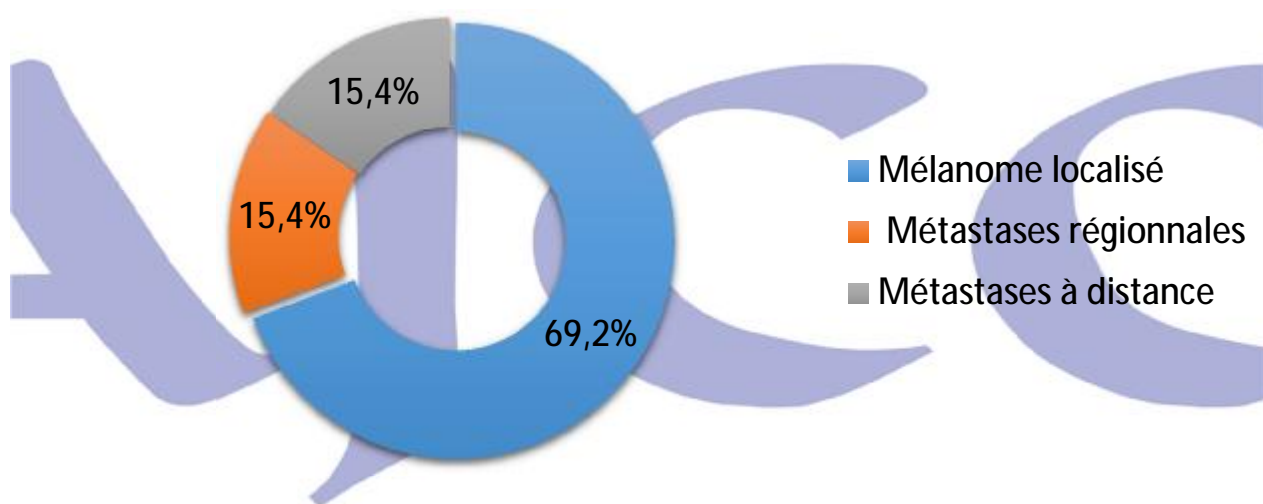


Figure 73 : les différents stades selon l'AJCC 7ème édition

**E. Traitement :****1. Le traitement chirurgical :****1.1. L'exérèse chirurgicale :**

6 patients (53,8%) ont subis une reprise élargie selon les marges consensuelles, ces marges d'exérèse cutanée varient entre 1cm et 3cm et dépend de l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow) selon le schéma suivant :

**Tableau 25 : les marges d'exérèse selon l'épaisseur de la tumeur :**

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

### 1.2. L'amputation :

Cinq patients (38,5%) ont nécessité une amputation :

- Amputation du talon chez deux patients ;
- Amputation de l'avant pied chez un patient ;
- Amputation du gros orteil chez un patient ;
- Amputation du pouce au niveau de la phalange distale chez un patient.

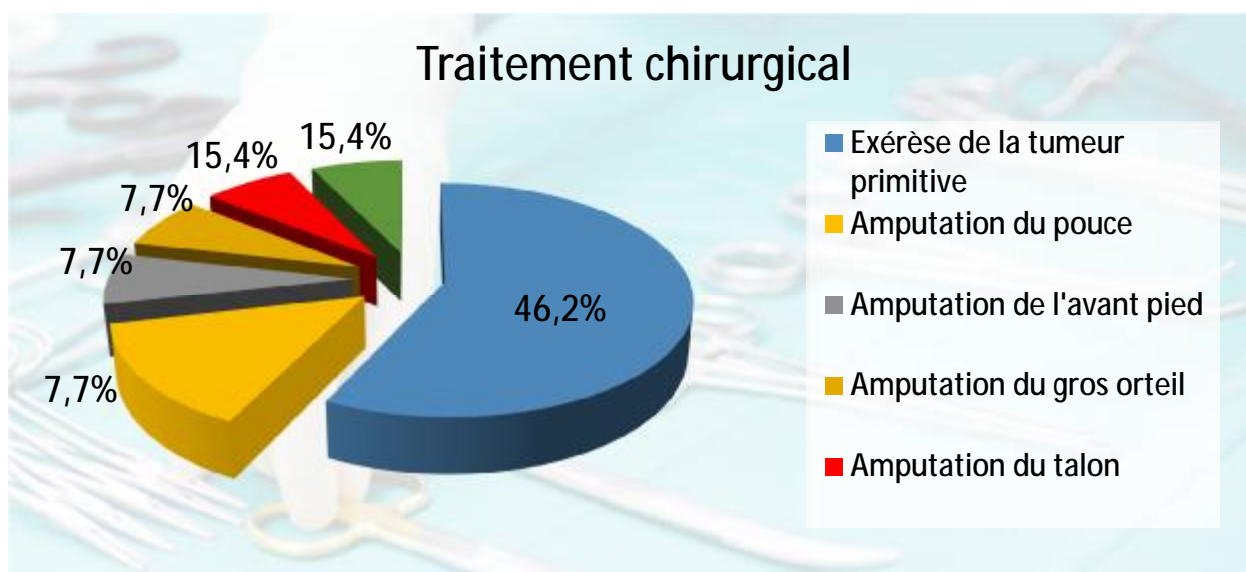


Figure 74 : indications du traitement chirurgical dans notre échantillon

### 1.3. Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 5 patients (38,5%) :

- ü 3 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de nécessité (les ganglions lymphatiques sont cliniquement envahis, avec aspect suspect à l'échographie),
- ü 2 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de principe (ganglions impalpables et/ou avec un indice de Breslow > 4mm).

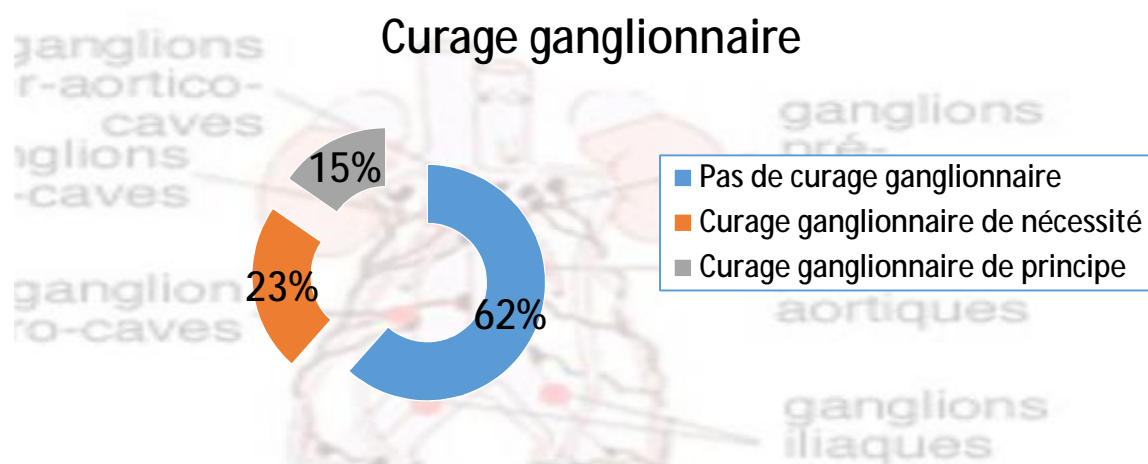


Figure 75 : indications du curage ganglionnaire au sein de notre échantillon

Les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire :

- ü 3 curages ont objectivé des ganglions réactionnels;
- ü 2 curages ont objectivé des ganglions métastatiques.



#### 1.4. mode de réparation de la perte de substance :

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

- ü 5 patients ont bénéficié d'une suture directe ;
- ü 5 patients ont bénéficié d'une greffe cutanée ;
- ü 1 patient a bénéficié d'une reconstruction par lambeau (mélanome de la face).

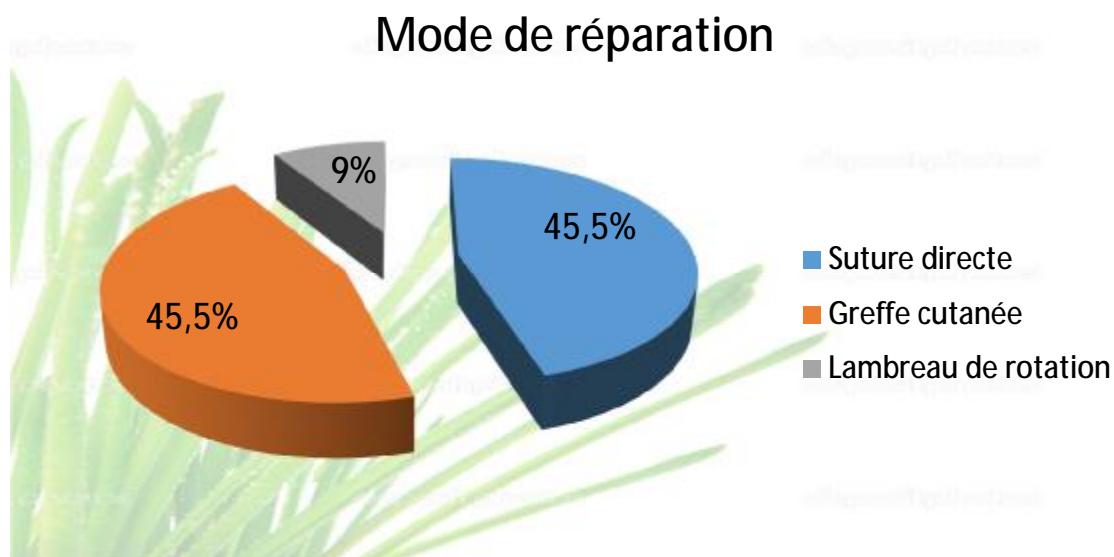


Figure 76 : mode de réparation de la perte de substance dans notre échantillon

#### 2. Le traitement adjuvant :

Deux patients n'ont pas bénéficié d'une exérèse élargie car ils ont été déjà au stade métastatique, un a été adressé d'emblé au service d'oncologie pour prise en charge (chimiothérapie). Le deuxième patient a été adressé en urologie pour prise en charge.

Deux patients opérés ont été adressés au service d'oncologie pour complément de prise en charge post-exérèse (interféron à forte dose) vu le potentiel métastatique du mélanome.

### 3. Surveillance post-opératoire :

La surveillance post-exérèse a concerné 11 patients, le rythme de surveillance a suit le plan suivant :

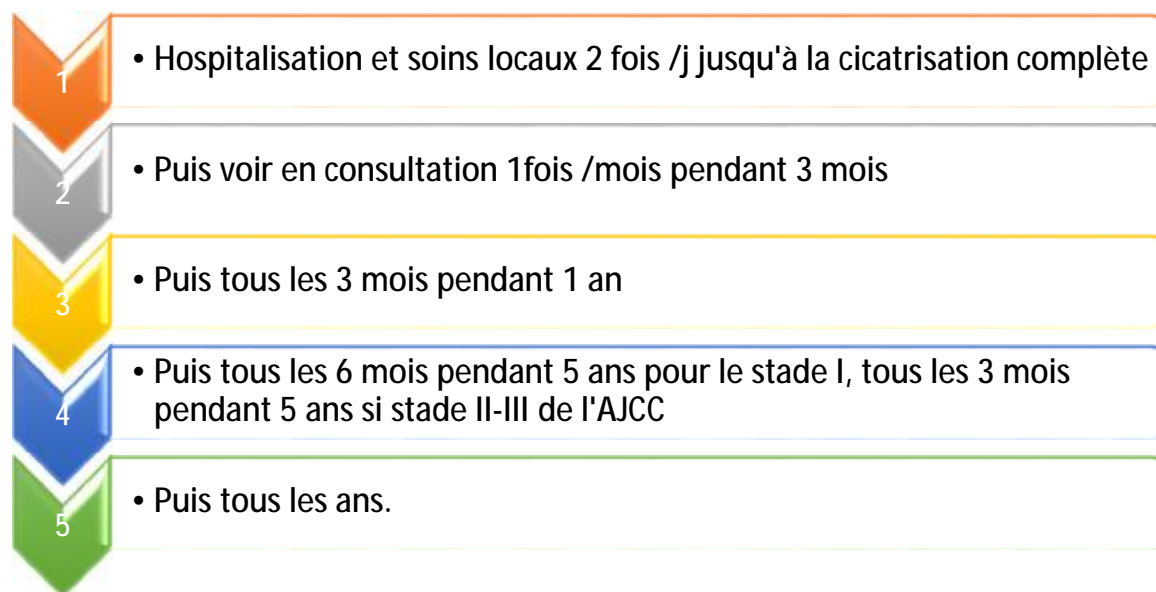


Figure 77 : les modalités de suivi des patients opérés

Une échographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans a été envisagée pour 5 patients, elle était normale dans tous les cas.

## F. Evolution :

Sur le plan carcinologique, 8/13 patients n'ont présenté ni récurrence locale, ni métastases durant toute la période de suivi, une patiente opérée pour mélanome acrolentigineux de la plante du pied a consulté deux ans plus tard au service de stomatologie pour récurrence locale avec des métastases ganglionnaires inguinales sans métastases à distance. La patiente a bénéficié d'une reprise élargie avec curage ganglionnaire inguinale, une cicatrisation par greffe cutanée puis adressée au centre d'oncologie pour radiothérapie et chimiothérapie.

Sur le plan reconstruction, 8/11 patients opérés ont présenté une bonne évolution, un patient (amputation de l'avant pied) a présenté une lyse d'une greffe cutanée suivie d'une cicatrisation dirigée bien supportée.

Quatre patients ont été perdus de vue.

### Evolution

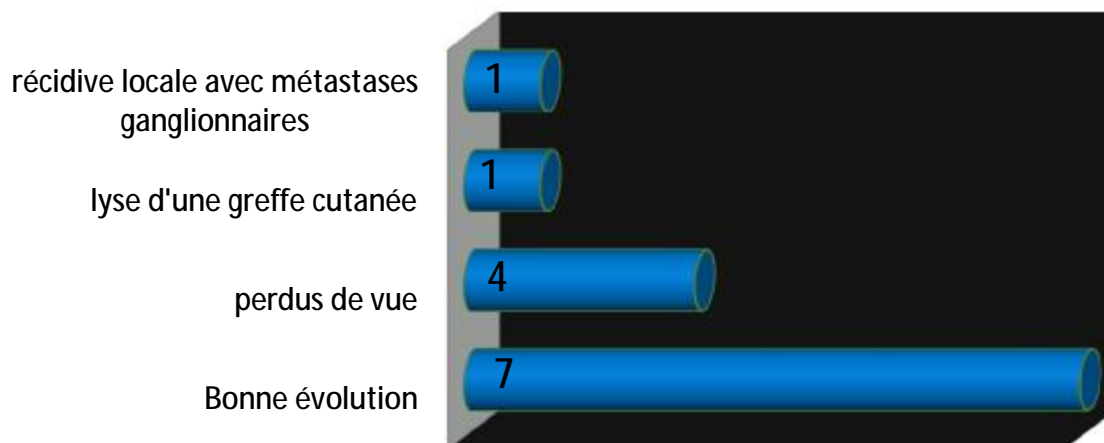


Figure 78 : évolution des malades

Tableau 26 : résumé de l'évolution des patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement:

localisation	Type histologique	métastases	Traitement	Evolution
Plantaire	ALM	Ganglionnaires	Amputation +curage	bonne evolution plastique et carcinologique
Plantaire	ALM	-	Exérèse	Imprécise
Plantaire	ALM	-	Amputation	Lyse d'une greffe cutanée
Plantaire	Nodulaire	ganglionnaire	Exérèse +curage	bonne evolution plastique et carcinologique
Plantaire	ALM	-	Exérèse	Récidive locale+métastases ganglionnaires.
Plantaire	ALM	Sous cutanées à distance + ganglionnaires	adressé au service d'oncologie	Imprécise
Plantaire	Nodulaire	-	Exérèse +curage	bonne evolution plastique et carcinologique
Plantaire	SSM	-	Amputation	bonne evolution plastique et carcinologique
Plantaire	Nodulaire	-	Exérèse +curage	bonne evolution plastique et carcinologique
Pouce	ALM	-	Amputation	bonne evolution plastique et carcinologique
Pouce	ALM	Rénale polaire +ganglionnaires	Adressé Au service d'urologie	Imprécise
Face	ALM	-	Exérèse	Imprécise
Gros orteil	ALM	-	Amputation +curage	bonne evolution plastique et carcinologique

**G. Cas cliniques :**

Figure 79 : patiente âgée de 61 ans, présentant une tache pigmentée de la plante du pied gauche, évoluant depuis 4 ans, le diagnostic histologique était un mélanome à extension superficielle.



Figure 80 : patiente âgée de 45 ans, présentant une plaque pigmentée avec ulcération marginale de la plante du pied gauche évoluant depuis 1 an, il s'agissait d'un mélanome acral lentigineux.



Figure 81 : patient âgé de 55 ans, évolution depuis 1 an d'une lésion pigmentée de la plante du pied gauche, avec ulcération depuis 4 mois. C'est un mélanome nodulaire.



Figure 82 : patient âgé de 65 ans, évolution depuis 2 ans d'une lésion noirâtre ulcère-bourgeonnante du gros orteil gauche, le diagnostic anatomopathologique était un mélanome malin Acro-lentigineux.





Figure 83 : patiente âgée de 48 ans, qui présente une lésion ulcéro-bourgeonnante du talon gauche évoluant depuis 3 mois. Il s'agissait d'un mélanome acral lentigineux.



Figure 84 : patiente âgée de 48 ans, présente depuis 6 mois une lésion ulcéro-bourgeonnante du talon gauche, l'examen histologique a révélé un mélanome nodulaire.



Figure 85 : patient âgé de 65 ans, évolution depuis une vingtaine d'année d'une tache mélanique polychrome, à limites flous, augmentant progressivement de taille au niveau plantaire, avec des ADP inguinales homolatérales. L'examen histologique était en faveur d'un mélanome acro-lentigineux.



## IV. DISCUSSION

### A- données épidémiologiques :

#### a. données statiques :

Des études internationales montrent que l'incidence du mélanome est en augmentation constante depuis plus d'un demi-siècle. Les populations à peau claire des pays industrialisés sont les plus touchées par ce phénomène. Dans ces régions, le mélanome est généralement le cancer qui enregistre la plus forte croissance avec une fréquence qui double tous les 15 à 20 ans.

La dernière actualisation de l'estimation d'incidence et du taux de mortalité du mélanome cutané a été publiée en 2012 par l'OMS, les résultats sont rapportés dans les figures suivantes : [17]

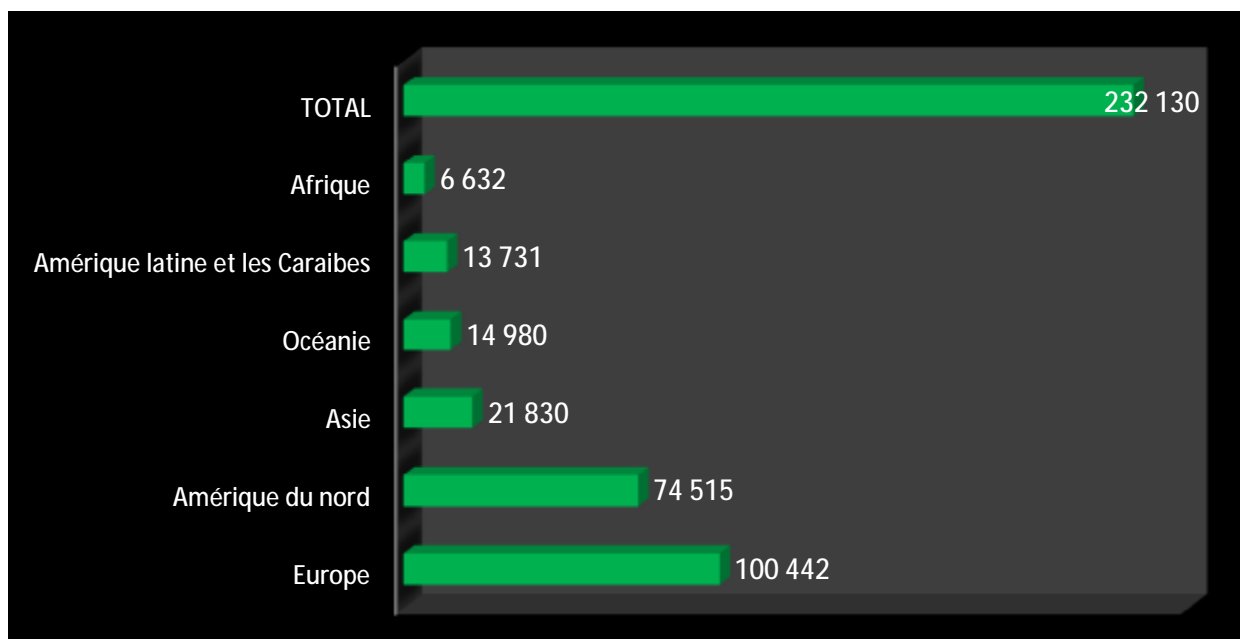


Figure 86 : estimation de l'incidence du mélanome dans le monde par l'OMS en 2012. [17]

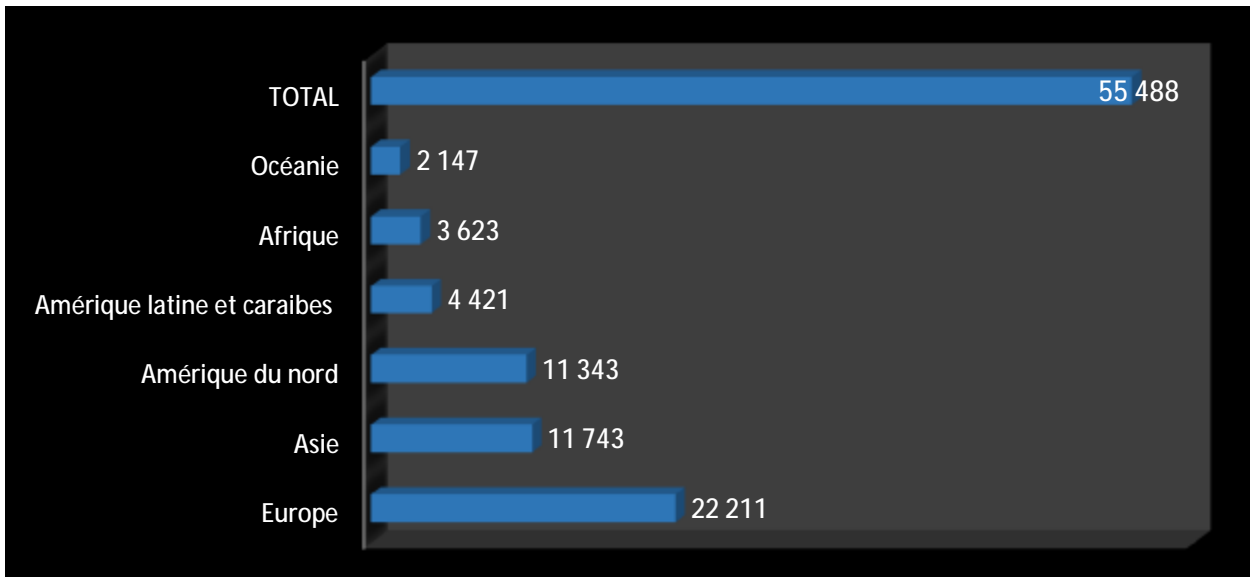


Figure 87 : estimation de la mortalité attribuée au mélanome dans le monde par l'OMS en 2012. [17]

La plus forte incidence de la maladie a été enregistrée en Australie (55,8 hommes et 41,1 femmes atteintes pour 100 000 habitants par an entre 1998-2002), suivie par les États-Unis et la nouvelle Zélande. [78]

En Europe, une augmentation importante de l'incidence et de la mortalité a été enregistrée dans tous les pays depuis les années 1950. Elle était plus précoce et plus importante dans les pays d'Europe du Nord, suivis par ceux d'Europe de l'Ouest, puis de l'Est et du Sud. Les disparités géographiques étaient très importantes, avec un double gradient dégressif nord-sud et ouest-est. L'analyse des tendances évolutives récentes montre, dans les pays à très forte incidence comme ceux d'Europe du Nord, une tendance à la stabilisation de l'incidence et une diminution de la mortalité chez les jeunes. [78]

La Suisse est particulièrement touchée par le mélanome puisque les statistiques mondiales les plus récentes situent les taux d'incidence de la Romandie comme les plus élevés d'Europe, une incidence ayant plus ou moins doublée entre 2002 et 2012, ce qui a conduit certains auteurs à parler

d'« épidémie » de mélanomes. [79]

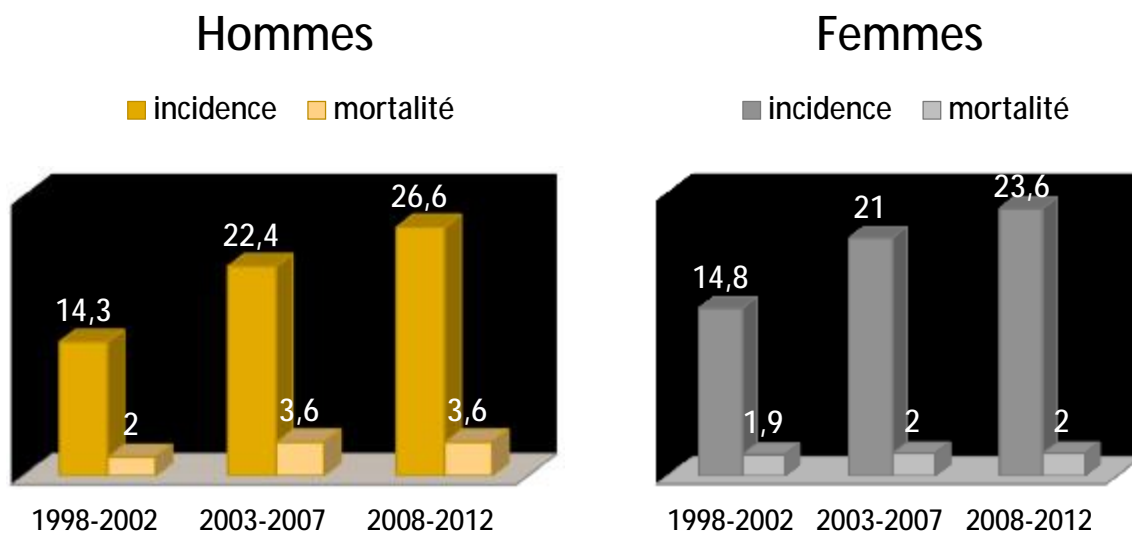


Figure 88 : évolution épidémiologique du mélanome en Suisse chez les deux sexes entre 2003 et 2012. [79]

En extrapolant les données collectées en routine par les Registres cantonaux des Tumeurs, le mélanome représente 5% de l'ensemble des pathologies cancéreuses malignes en Suisse. Il est également le deuxième cancer chez les adultes suisses de moins de 40 ans. L'âge relativement jeune au diagnostic fait que chaque décès enlève en moyenne 15 années potentielles de vie, soit globalement, une perte d'années de vie potentielle similaire à la cirrhose et double par rapport au diabète. [79]

En France, entre 1980 et 2000, le taux d'incidence du mélanome standardisé sur la population mondiale a augmenté de 2,4 à 7,6 pour 100 000 personnes/années chez les hommes et de 3,9 à 9,5 chez les femmes. Dans le département du Haut-Rhin où les indices de Breslow ont été enregistrés, l'augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une augmentation de la proportion des mélanomes peu épais. En 2000, le nombre estimé de nouveaux cas de mélanomes cutanés était de 7 231, avec 58% de cas féminins et 42% de cas masculins. On notait d'importantes disparités géographiques entre les neuf départements français pourvus de registres.

L'augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une augmentation de la mortalité. Entre 1969 et 1997, la mortalité par mélanome a été multipliée par 2,7 chez la femme et par 2,9 chez l'homme. En 2000, 1 364 décès étaient attribués au mélanome. Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale étaient de 1,6/100 000 personnes/années chez l'homme et 1,1/100 000 personnes/années chez la femme. [79, 80]

En Afrique noire, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles, ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations. Cependant, une étude menée au sein du CHU ARISTIDE LE DANTEC à Dakar afin de définir la répartition des cancers cutanés dans la région sur une période de dix ans a montré que le mélanome cutané occupe le 3<sup>ème</sup> rang après le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde avec un pourcentage de 17%. [81]

En Tunisie, une étude a été menée au sein du service de dermatologie au CHU Hédi-Chaker-Sfax, afin d'étudier le changement de profil du mélanome dans le sud tunisien. Cette étude a proposé une comparaison analytique des résultats de deux études rétrospectives des cas de mélanomes cutanés colligés dans le Sud tunisien. La première série (S1) s'étendait sur une période de dix ans (1990 à 1999), la deuxième (S2) sur une période de 12ans (2000 à 2011). Le nombre de mélanomes cutanés colligés était égal à 50 dans S1 (soit cinq nouveaux cas par an), il était de 115 dans S2 (soit 9,6 nouveaux cas/an). Les auteurs de cette étude ont concluent que le mélanome dans la région du sud tunisien avait changé de profil épidémiologique au cours des deux dernières décennies, à savoir : un doublement de l'incidence annuelle expliquée par une augmentation réelle de la prévalence du fait de la photo-exposition, mais aussi par la meilleure connaissance de cette tumeur tant par les médecins que le public (la phobie de la « tumeur noire maligne »). [82]

Au Maroc le mélanome occupe le troisième rang après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Alors que notre pays qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les autres pays du Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. Une étude marocaine réalisée entre 1973 et 1994 par F.Bennouna-Biaz et *al* à Rabat a permis de chiffrer le nombre de nouveaux cas par an à 13, ce qui réalise un chiffre de prévalence évaluée à 0,048 cas/100.000 habitants/an et une fréquence relative de 5% par rapport aux autres cancers cutanés [83]. Ce chiffre doit toutefois être relativisé notamment en raison du nombre élevé de patients opérés sans étude histologique, de patients ne consultant pas, ou encore de patients opérés par d'autres chirurgiens non dermatologues.

En fait, et depuis la précédente étude, les statistiques officielles sont rares, Néanmoins on rapporte que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires de Casablanca et de Rabat. Selon une autre étude publiée en 2007, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome cutané représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2007. [83, 84]

A Fès, cette fréquence est estimée à 4,3% de l'ensemble des cancers cutanés selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomopathologie du CHU Hassan II. [85]

L'estimation exacte des paramètres statistiques (incidence / prévalence) au Maroc, et plus particulièrement dans notre série, reste une tâche difficile à accomplir, et chaque chiffre qu'on pourrait exprimer, sera sans doute erroné et biaisé pour les raisons suivantes :

- Le nombre de patients colligés dans notre série est en dessous de la réalité ;

- Un nombre important de malades ne se présentent pas à la consultation dermatologique;
- La quasi-totalité des cas étudiés dans notre série sont des militaires, alors que la population civile reste sous-estimée.

#### b. répartition selon l'âge :

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen selon différentes études de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. En fait, il est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes (en particulier les jeunes femmes). [86]

Au Royaume-Uni, entre 2009 et 2011, une moyenne de 27% des cas ont été diagnostiqués chez les personnes âgées de moins de 50 ans et une moyenne de 24% des cas ont été diagnostiqués à l'âge de 75 ans et plus. [16]

Selon une étude faite à Dakar, incluant 364 cas, la moyenne d'âge était de 50,9 ans, avec des extrêmes de 5 mois et 90 ans. La tranche d'âge 40-70 ans était la plus concernée. [81]

En Tunisie, selon une étude rétrospective de 200 cas de mélanomes cutanés colligés à l'Institut Salah Azaiz menée sur une période de 36 ans (1969-2005), l'âge moyen de survenue était de 55,4 ans. [87]

Au Maroc, selon le registre de cancer de CHU de Fès, l'âge moyen est de 50 ans. Alors qu'il était de 61 ans lors d'une étude rétrospective portant sur 33 patients colligés au service de Chirurgie Plastique, reconstruction esthétique et Brûlés du CHU Mohammed VI de Marrakech. [85, 88]

Dans notre série, l'âge moyen était de l'ordre de 52,7 ans.

Tableau 27 : l'âge moyen des patients selon les différentes études :

Etudes	Age moyen
Phan A. et al 2011. [89]	60 ans
Damak T. et al 2014. [87]	55,4 ans
Tarwate M. et al 2010. [90]	60 ans
Hadj I. et al. [91]	61 ans
Notre série	52,7 ans

c. le sex-ratio

Si ce cancer est généralement plus fréquent chez la femme que chez l'homme en Europe et en Afrique, comme le montre la dernière estimation de l'OMS en 2012, le contraire est observé en Amérique du Nord et en Océanie.

Tableau 28 : le sex-ratio standardisé mondial selon l'OMS en 2012. [17] :

Population	Sex-ratio H/F
Europe	0,88
Amérique du nord	1,36
Asie	1,15
Océanie	1,35
Amérique latine et Caraïbes	1,11
Afrique	0,75
TOTALE	1,08

Le sex-ratio standardisé mondial est de 1,08 H/F, mais les hommes enregistrent les taux de mortalité les plus élevés par rapport aux femmes (31 390 chez les hommes contre 24 098 chez les femmes en 2012), ce qui fait glisser le sexe masculin entre les facteurs cliniques de mauvais pronostic. Le retard diagnostique a été plus marqué chez les hommes dans notre série, ce qui peut expliquer cette mortalité plus élevée. [17]

Une étude faite par l'office national des statistiques au Royaume-Uni a montré que 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. [16]

Au Maroc, une légère prédominance féminine a été notée dans la plupart des études. La quasi-totalité des cas étudiés dans notre série sont des militaires, ce qu'il nous donne un sex-ratio H/F de 1,6.

Tableau 29 : sex-ratio, comparaison avec différentes études :

Etudes	Sex-ratio H/F
Damak T. et <i>al.</i> [87]	0,96
Tarwate M. et <i>al.</i> [90]	2,15
Thuret A. et <i>al.</i> [80]	0,8
Hadj I. et <i>al.</i> [91]	0,83
Notre série	1,6

d. les facteurs de risque :

Dans notre série, une exposition solaire chronique a été enregistré chez dix patients (79,6%), et intermittente chez trois patients (23,1%). Des études épidémiologiques analytiques ont montré le rôle de l'exposition intermittente au soleil et sont schématisées dans le tableau suivant (avec des ratios de cotes [OR] de 1.6 à 1.7). [92, 93, 94]

Tableau 30 : résultats des études épidémiologiques sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome

Etudes	Exposition solaire intermittente (OR=95%CI)	Exposition solaire chronique (OR=95%CI)
Nelmans et <i>al.</i> [92]	1,6	0,7
Elwood et <i>al.</i> [93]	1,7	0,9
Gandini et <i>al.</i> [94]	1,6	0,9



Dernièrement, l'utilisation des appareils de bronzage émettant des UV est classée par, l'American Institute for Cancer Research, comme une cause de mélanome. Selon ces études, 100 décès par mélanome malin chaque année au Royaume-Uni sont causés par utilisation de ces appareils de bronzage. [95]

L'effet carcinogène des ultraviolets est plus spectaculaire sur la peau claire, une étude d'Olsen CM en 2010 a montré que le risque de développer un mélanome est double chez le phototype I par rapport au phototype IV. Une autre étude a montré que les groupes ethniques à peau foncée (Noirs, Hispaniques, Asiatiques plus sombres) ont un très faible risque pour développer un mélanome. Toutefois, ces personnes développent un mélanome sur des surfaces acraux moins pigmentées (plante du pied, lit de l'ongle...). [96]

Au sein de notre échantillon, le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 53,8%, alors que le phototype I et VI s'absentaient carrément au sein du groupe étudié. Les autres variantes (II, IV, V) sont présentes avec des pourcentages égaux. Ces divergences de résultats avec la littérature peuvent être expliquées par le degré important d'ensoleillement dans notre population, mais le mélanome dans notre série prédomine au niveau des zones non photo-exposées, et plus précisément sur les zones d'appuis et les extrémités, ce qui impose la recherche d'un facteur de risque autre que l'exposition solaire, les microtraumatismes.

La notion de traumatisme est toujours controversée, notamment en ce qui concerne les mélanomes de l'appareil unguéal. Une étude cas-témoin australienne retrouvait une association significative entre la notion de traumatisme et la survenue de mélanome palmo-plantaire, avec un risque relatif de 5, mais les auteurs n'ont pu déterminer si le mélanome était survenu sur le même site que le traumatisme. [97]

Möhrle et Hafner [98] avaient suggéré un lien possible entre le traumatisme et le mélanome du fait de la forte prépondérance des mélanomes de l'ongle sur le pouce

et le gros orteil, qui sont plus exposés aux traumatismes, mais la fréquente survenue sur le pouce et le gros orteil pourrait simplement être le fait d'une matrice unguéale beaucoup plus grande selon Banfield CC. [99]

Dans notre série, il ne s'agit pas de traumatismes aigus qui doivent être considérés comme une coïncidence ou comme étant un évènement permettant d'attirer l'attention du patient vers une lésion déjà présente, mais plutôt des traumatismes chroniques répétées survenant à distance de la lésion tumorale. Ce qui consolide fortement l'hypothèse de l'implication des microtraumatismes dans le processus de mélanome.

## B. les données cliniques :

Le retard au diagnostic est habituel dans le mélanome, et le délai rapporté varie de 1 à 3,7 ans dans les séries les plus représentatives [100, 101, 102]. Beaucoup de facteurs y contribuent: un âge avancé des patients, une localisation souvent cachée, une présentation clinique souvent inhabituelle et l'absence de symptômes. Une tache pigmentée indolente, souvent sans relief et constamment totalement asymptomatique ne va pas constituer un motif de consultation chez un bon nombre de patients et dans de nombreux pays à travers les quatre coins du monde. Problème encore plus prononcé s'il s'agit d'un pays pauvre ou en voie de développement où l'accès aux soins n'est pas toujours facile. Problème encore plus grave quand la première consultation se fait chez un praticien non dermatologue qui pourrait rassurer délibérément le patient ou la patiente de l'innocuité de la tache initiale et de ne rien faire. Ajouter à cela l'absence de méfiance et/ou de vigilance de la part de certains dermatologues jeunes non encore vaccinés pour un dépistage précoce de tumeurs cutanées à multiples facettes cliniques comme le mélanome.

La durée d'évolution de la lésion avant diagnostic était difficile à évaluer dans notre série car basée sur l'interrogatoire des patients et sujet de ce fait à un biais de mémorisation, Elle variait entre 30 jours et 20 ans avec une moyenne de 3,4 ans. Ces longs délais semblaient résulter aussi de la prédominance masculine, et de la fréquence des localisations plantaires qui enregistre les longs délais chez nos patients.

Tableau 31 : délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines :

Etudes	Délai de consultation (mois)
Swan et <i>al</i> Afrique du sud 2003. [103]	18,5
El Euch et <i>al</i> Tunisie 2010. [104]	36
Zouhair et <i>al</i> maroc 2004. [105]	25
Tarwate M. et <i>al</i> Maroc 2010. [90]	17
Hadj I. et <i>al</i> Maroc 2014. [91]	30
Notre étude	40,8

77% des mélanomes dans notre série survenaient sur le membre inférieur, si l'on ajoute que l'ALM y représente 69,2%, on rejoint le rang des études américaines (Ridegway ; Sutherland CM) qui trouvent que le nombre d'ALM des pieds est 5 à 16 fois plus important que celui des mains. [106, 107]

La cohorte américaine Bradford PT [108], notait également cette prépondérance sur les membres inférieurs (78,3%) aussi bien chez les hommes que chez les femmes, alors que les autres mélanomes cutanés surviennent préférentiellement sur le tronc (38,7%), avec une prédominance sur le tronc chez les hommes (47,4%) et sur les MI chez les femmes (35,9%). A l'inverse, les mélanomes de l'appareil unguéal sont plus fréquents sur les doigts que sur les orteils. Dans les séries africaines, le siège plantaire et de loin la localisation la plus fréquente.

Tableau 32 : le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines :

Etudes	Siège le plus fréquent
Joanna ghozayel et <i>al.</i> [81]	La plante du pied : 79%
Mariam Tarwate et <i>al.</i> [90]	La plante du pied : 41,6%
Bachti B. [88]	La plante du pied : 73%
Damak Tarak et <i>al.</i> [87]	La plante du pied : 43%
Notre série	La plante du pied : 69,2%

L'aspect ulcéro-bourgeonnant a prédominé chez nos patients avec un pourcentage de 69,2%, une valeur un peu plus élevée que les résultats des autres études faite à ce sujet, et qui peut être attribuée à la fréquence des ALM dans notre série.

Tableau 33 : l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études :

Etudes	Forme clinique
Hadj I. et <i>al.</i> [91]	Bourgeonnante : 35%
Tarwate M. et <i>al.</i> [90]	Ulcéro-bourgeonnante : 63,3%
Bachti B. [88]	Ulcéro-bourgeonnante : 46%
Notre série	Ulcéro-bourgeonnante : 69,2%

L'absence de pigmentation a été enregistrée dans un seul cas (7,7%), un faible pourcentage qui peut être expliqué par le faite que l'achromie est considérée comme plus fréquente dans le mélanome de l'appareil unguéal que dans les formes palmo-plantaires [avec une prévalence de 13 à 23% [109, 110, 111, 112].

#### Ø Dermoscopie et diagnostic précoce :

La dermoscopie complète l'examen clinique des lésions pigmentaires. Réalisée par un dermatologue formé à la sémiologie des images dermoscopiques, elle augmente significativement la performance du diagnostic de mélanome par rapport à

l'examen clinique à l'oeil nu, une performance qui est défini par la capacité à discriminer entre une lésion mélanocytaire bénigne et un mélanome.

Dans ce cadre, La méta-analyse de Kittlet et *al.* (Méta-analyse parue en 2002 sur 13 études comparatives, 5 892 lésions) concluait que l'utilisation du dermoscope par le praticien améliorait significativement l'exactitude diagnostique de 49 % par rapport à l'examen clinique seul [113]. Une étude multicentrique rétrospective récente [114] a rapporté le diagnostic précoce de mélanome avec la dermoscopie (sur 508 mélanomes diagnostiqués, 42,7 % étaient *in situ* et 55 % inférieurs à 1 mm). Le diagnostic dermoscopique précoce de mélanome restait difficile pour près de 17 % des cas.

## C. Les données anatomopathologiques :

### a. les types histologiques :

Selon les données des études internationales, Le mélanome acro-lentigineux est le 4ème sous-type histologique de mélanome et représente moins de 10% des mélanomes [105]. Dans notre série, cette forme histologique prédominait avec 69,2%.

La cohorte américaine Bradford PT [108] confirmait cette plus grande proportion d'ALM dans les populations non blanches : 36% des mélanomes dans la population noire, 18% dans la population asiatique, contre seulement 9% chez les blancs hispaniques et 1% chez les blancs non hispaniques. Dans cette même étude, l'incidence de l'ALM était similaire dans la population blanche non hispanique et dans la population noire (1,8 cas/1 000 000 habitants/an), avec seulement de différences lorsqu'on comparait certains sous-groupes (ainsi, l'incidence était plus élevée chez les blancs hispaniques comparée aux blancs non-hispaniques, et plus faible chez les asiatiques comparée aux blancs non-hispaniques). Il est toutefois vraisemblable que l'incidence des ALM soit la même dans tous les groupes ethniques, et que la plus grande proportion observée dans les populations noires et asiatiques soit due à une relative plus faible incidence des autres sous-types [115, 116].

Dans une série tunisienne, le mélanome nodulaire prédominait avec un pourcentage de 43,5%. Dans notre série et les autres séries marocaines, la forme nodulaire ne dépassait pas les 24%, alors que cette forme ne représentait que 15 à 20% dans les séries occidentales [117, 118]. L'inverse s'observe concernant le mélanome à extension superficielle (SSM), qui est supposé être la forme la plus fréquente des mélanomes dans le monde, alors que dans notre série et les séries précédente ne dépasse pas les 17%. Le tableau ci-dessous nous permet une comparaison avec d'autres études africaines en fonction du type histologique qui présidait leurs échantillons :

Tableau 34 : le type histologique, comparaison avec des études africaines

Etudes	Type histologique
Hadj I. et <i>al</i> [91]	Acrolentigineux : 38,7%
Tarwate M. et <i>al.</i> [90]	Nodulaire : 68,3%
Damak T. et <i>al.</i> [87]	Nodulaire : 43,5%
Lakraichi A. [119]	Acrolentigineux : 52%
Notre série	Acrolentigineux : 69,2%

b. l'immunohistochimie : [120, 121, 122]

Le recul à l'immunohistochimie est moins fréquent dans le cas du mélanome. Néanmoins, 4 patients ont bénéficié d'un dosage de la PS 100, l'HMB45 et l'anti-Méla A.

La protéine S 100 + (96%, très sensible dans tous les sous-types, marquage nucléaire et cytoplasmique) a été positif dans 3 cas. L'HMB45 est très spécifique, mais moins sensible que S100 car plus focal dans 10% des mélanomes desmoplasiques, 73 à 100% des mélanomes primitifs et 58 à 95% (83% dans une méta-analyse) des formes métastatiques, il était positif dans les 4 cas. Le Melan A (MART-1) est utile, positif dans 85 à 97% des primitifs (7% des desmoplasiques) et 57 à 92% (moyenne de 86%) des métastases avec spécificité de 95 à 100%, positif également dans les sarcomes à cellules claires et dans tous les naevus, dont ceux de Spitz, congénitaux et intraganglionnaires, positif également dans les 4 cas.



c. les facteurs histopronostics :

Ø L'indice de Breslow :

La fréquence des mélanomes épais (indice de Breslow > 2mm) dans notre étude témoigne non seulement d'un retard diagnostique, mais aussi de l'absence de sensibilisation du grand public en matière des lésions pigmentées. Toutes les études marocaines à ce sujet ont montré que l'indice de Breslow dépassait les 2mm chez la majorité de leurs patients. Dans notre étude, le pourcentage des mélanomes épais était 54%.

Dans une étude tunisienne [87], l'indice de Breslow a dépassé les 4mm dans 50% des cas, ce qui expliquait le nombre catastrophique des métastases dans leur étude (métastases ganglionnaires régionales 61,5% et à distance 19,5%).

Les résultats de la grande cohorte américaine (Bradford PT, 2009) étaient superposables aux nôtres, 70% des mélanomes cutanés étaient diagnostiqués entre 0,01 à 1 mm. Les études européennes récentes ont également enregistré un taux plus bas des mélanomes épais par rapports aux anciennes. Ce résultat est la conséquence d'une meilleure sensibilisation et d'une détection toujours plus précoce de ce cancer.

Tableau 35 : indice de Breslow, comparaison avec études africaines et maghrébines :

Etudes	Indice de Breslow (mm)
Damak T. et <i>al.</i> [87] Tunisie 2014	14
Swan et <i>al.</i> [103] Afrique du sud 2003	3,17
El Euch et <i>al.</i> [104] Tunisie 2010	8,34
Tarwate M. et <i>al.</i> [90] maroc 2010	10
Notre étude	3,42

### Ø Les niveaux de Clark :

Comme il ya une corrélation entre l'indice de Breslow et le niveau de Clark et Mihm, il a été précisé chez 8 patients (61,5%) dont 4 malades soit 50% présentaient un niveau de Clark V, les métastases sont observées à partir du niveau IV.

### Ø Les autres facteurs histopronostics :

Certains attributs de la phase verticale de croissance (présence d'une ulcération, les embolies vasculaires, les microsattellites, et un index mitotique haut) des mélanomes cutanés étaient étroitement corrélés à l'indice de Breslow et également associés les uns aux autres. Tous sont communément considérés comme reflet de l'agressivité biologique du mélanome.

L'ulcération intra-tumorale a été retrouvée dans 8 cas, dont 1 présente des signes de régression associés. L'importance de l'ulcération a été soulignée dans la version finale de la stadification AJCC du mélanome. Biologiquement, l'ulcération correspondrait non seulement au volume tumoral mais aussi au taux de prolifération tumorale, la nécrose épidermique étant causée par la rapide croissance tumorale et l'insuffisance de la suppléance vasculaire. La prolifération accélérée de la tumeur conduirait à la production de cellules plus immatures et indifférenciées, perdant ainsi leur capacité à synthétiser de la mélanine [123].

Un index mitotique de plus de 6 mitoses/mm<sup>2</sup> a été rapporté comme associé à un plus grand risque de récurrence et de diminution de la survie globale [124]. Ceci était également le cas dans notre étude. Les mitoses sont présents dans 6 cas (soit 46,1%) et en particulier chez les patients stade III et IV y compris la patiente qui a présenté une récurrence locale avec atteinte ganglionnaire.

L'engainement périnerveux et l'extension vasculaire ont été présents dans les deux cas métastatiques dans notre série, et sont corrélées à un Breslow supérieur à 4mm.

## D. Résultats du bilan d'extension et classification :

L'examen clinique a révélé des métastases ganglionnaires inguinales chez un patient, et de multiples nodules sous cutanés infra-centimétriques chez un autre, l'échographie des aires ganglionnaires a également révélé 4 cas d'ADP métastatiques (3 inguinales et 1 axillaires), la TDM a montré une métastase rénale polaire avec ADP axillaires chez un patient dont la biopsie scanno-guidée était en faveur d'une métastase d'un mélanome cutané.

Chez nos patients, Le mélanome acrolentigineux et nodulaire ont marqué leur présence avec un taux de 33,3% de métastase chacun, le mélanome superficiel extensif a fait un passage amical dans notre série. Tous les cas métastatiques sont corrélés avec un Breslow supérieur à 2,1 mm. Pour le niveau de Clark, les métastases sont observées à partir du niveau IV.

69,2% de nos patients ont été classés stade I et II de l'AJCC 2009, un résultat plus ou moins rassurant par rapport aux autres études du Maghreb que leurs échantillons étaient envahis par les cas métastatiques [87, 88, 90, 104].

### Ø Analyse du ganglion sentinelle :

L'essai MSLT-1 [125] est le plus large essai contrôlé randomisé publié sur la technique du GS dans le mélanome par Morton et *al.* 1347 malades ont été randomisés entre janvier 1994 et mars 2004 et 1327 ont pu être analysés. Le suivi médian a été de 59.8 mois.

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude prospective randomisée comparant la pratique de la biopsie du ganglion sentinelle versus observation dans le mélanome ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en 2006, peu de temps après la sortie des recommandations 2005. La randomisation était stratifiée sur l'épaisseur tumorale (1.20 à 1.79 versus 1.80 à 3.50) et la localisation du mélanome primitif (extrémités versus autres sites).

Les résultats sont les suivants :

- ü La réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle ne modifie pas la survie globale des malades atteints de mélanome dont l'épaisseur est comprise entre 1,20 et 3,50 mm
- ü La survie sans récurrence est significativement plus longue chez les malades ayant bénéficié de la procédure
- ü La présence de micro métastases est un facteur pronostique important puisque la survie sans récurrence et la survie globale sont meilleures dans le groupe ganglion sentinelle négatif que dans le groupe ganglion sentinelle positif.
- ü L'incidence de métastases ganglionnaires est comparable dans les deux groupes (16,0 % dans le groupe ganglion sentinelle versus 15,6 % dans le groupe observation).
- ü Les malades dont la métastase ganglionnaire est détectée par biopsie du ganglion sentinelle ont une survie globale plus longue que ceux dont la métastase est détectée au cours de l'observation.

La technique du ganglion sentinelle permet une stratification précise des mélanomes. Il s'agit d'un marqueur pronostic indépendant fort. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale. En conséquence, elle ne peut être considérée comme un standard, les recommandations diffèrent d'un pays à l'autre.

Tableau 36 : Position des recommandations internationales pour le ganglion sentinelle :

	stade	Ganglion sentinelle
Pays Bas [VEERBEECK 2013] [126]	Stade IA	Non recommandé
	Stade IB et au delà	A proposé
Allemagne [PLUGFELDER 2013] [127]	MM>1mm	standard
Australie [NHMRC 2009] [128]	MM > 0,75mm	option
Canada [GROTZ 2011] [129]	MM>1mm, ulcération, jeune âge	option

Ø Place de l'échographie des aires ganglionnaires : [130]

La fiabilité de l'échographie est supérieure à celle de la palpation (sensibilité de 77 % et spécificité de 99 %, contre 40 et 96 % pour la palpation) si on utilise une sonde de haute fréquence ; cette fiabilité ne baisse pas après curage. La sémiologie échographique du ganglion métastatique est simple : ganglion hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène (voire anéchogène avec renforcement postérieur), avec perte du hile hyperéchogène. Le seul signe doppler intéressant est la disparition des vaisseaux hilaires et parfois une perfusion périphérique. L'échographie est également fiable pour la détection de métastases en transit (visibles dès 3 mm, car très hypoéchogènes). Des signes plus subtils ont été décrits (nodule hypoéchogène au sein d'un ganglion normal, hile excentré, épaissement cortical asymétrique) : ils augmentent peu la sensibilité (82 % vs. 77 %), mais diminuent nettement la spécificité (86 % vs 99 %).

Les aires ganglionnaires explorées correspondent aux deux premiers relais ganglionnaires, en étant plus large et bilatéral pour les mélanomes de la tête et du tronc.

Cette échographie est réservée aux mélanomes de stade II et III, en préopératoire et dans le suivi, même après technique du ganglion sentinelle et au même rythme que le suivi clinique. Si le ganglion est échographiquement envahi, une biopsie chirurgicale confirme le diagnostic avant curage (après repérage par un harpon si le ganglion n'est pas palpable) ; si le ganglion est échographiquement douteux, un contrôle échographique à quatre semaines est demandé ; la cytoponction peut être réalisée si le ganglion reste douteux.

## E. Les données thérapeutiques :

### a. Le traitement chirurgical :

L'intervention peut se dérouler sous anesthésie générale, locorégionale ou tout simplement locale, la position du patient dépend du siège de la lésion (décubitus dorsal, latéral ou ventral).

Le premier temps consiste à une exérèse de la lésion avec ou sans curage ganglionnaire :

- ü Infiltration de xylocaïne adrénalinée (vasoconstriction),
- ü Tracé de l'incision selon la marge d'exérèse qui est fonction de l'épaisseur tumorale (Breslow),
- ü Incision selon le tracé,
- ü Décollement de la tumeur en monobloc, en emportant en profondeur soit l'aponévrose musculaire, ou tout simplement jusqu'à une barrière anatomique saine,
- ü Evidement ganglionnaire selon le territoire de drainage,
- ü Hémostase,
- ü Orientation de la pièce opératoire.

Le deuxième temps consiste à une reconstruction de la perte de substance, selon la taille et la localisation de la lésion, on procède par :

- ü Fermeture directe,
- ü Cicatrisation dirigée
- ü Greffe de peau : peau totale ou mince
- ü Lambeaux : lambeau local, locorégional ou à distance (pédiculé ou microanastomosé).

Ø L'exérèse chirurgicale :

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est indiquée dans les mélanomes stade 0 à stade III opérable. Les limites d'exérèse variaient de 0,5 cm à 3 cm selon l'épaisseur de la tumeur, et aussi selon les recommandations.

Tableau 37 : les marges d'exérèse chirurgicale, les différentes recommandations :

	In situ	< 1mm	1,01-2mm	2,01-4mm	>4 mm	Profondeur
BAD [MARSDEN 2010][131]	0,5 cm	1 cm	1 à 2cm	2 à 3 cm	3 cm	Pas de recommandation indiquée
Pays Bas [VEERBEECK 2013][126]	0,5 cm	1 cm	1cm	2 cm	2cm	Enlever le fascia lors de la reprise
AAD [BICHAKJIAN 2011][132]	0,5-1cm	1 cm	1 à 2 cm	2cm	2 cm	Hypoderme ou aponévrose musculaire respectée
Ontario [WRIGHT 2011][133]	0,5 cm	1 cm	1 à 2 cm	2 cm	2 cm	Jusqu'à l'aponévrose musculaire à respecter
Notre série	0,5 cm	1 cm	1 à 2 cm	2 cm	2 à 3 cm	emportent tout l'hypoderme dans tous les cas

- ✓ Cas particulier du mélanome Dubreuilh ou lentigo malin : selon les recommandations françaises, une marge de 1 centimètre doit être respectée, lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, c'est-à-dire chirurgie de Mohs ou équivalent ou chirurgie avec contrôle extemporané des berges ou chirurgie en deux temps.

Dans les très rares formes inopérables, l'utilisation de la radiothérapie ou de l'Imiquimod peut être discutée. [134]

#### Ø Le curage ganglionnaire :

En l'absence de la réalisation de la technique du ganglion sentinelle, les données de la littérature concernant le curage ganglionnaire systématique n'ont pas évolué depuis les dernières recommandations de 2005. Dans ces conditions, les recommandations de l'époque restent d'actualité.

Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, la recherche bibliographique n'a pas fait apparaître de données permettant de déterminer si la découverte d'un ganglion sentinelle positif imposait la réalisation d'un curage immédiat. Dans l'état actuel des pratiques en France, lorsque la technique est réalisée et qu'il est mis en évidence un ganglion sentinelle positif l'attitude est le plus souvent de proposer un curage ganglionnaire immédiat, mais cette celle-ci ne repose sur aucun niveau de preuve. [134]

Dans notre série, un curage ganglionnaire de nécessité a été réalisé chez 23,1% des patients dont les ganglions lymphatiques sont cliniquement envahis, et chez 15,4% des patients, dont l'indice de Breslow dépasse les 4mm sans ganglions palpables.



b. Les traitements adjuvants systémiques :

Le seul traitement systémique adjuvant qui se discute à l'heure actuelle est un traitement à base d'interféron (dans sa forme non pegylée) à faible dose, les régimes d'interféron « forte dose » ne sont pas recommandés.

Il n'y a pas de consensus entre les différentes recommandations consultées, ni sur l'indication de l'interféron, ni sur la dose ou la durée.

Pour nos patients, la chimiothérapie a été envisagée pour les stades III inopérables, IV, ou en cas de mélanome récidivant.

Tableau 38 : propositions des principales recommandations publiées :

	Stades	Schema thérapeutique	Durée
BAD [131] [MARSDEN 2010]	I II III	Toutes doses	Non recommandée
Pays Bas [126] [VEERBEECK 2013]	II III	Toutes doses	Non recommandée
Swiss [135] [DUMER 2011]	Ulcéré N1a	Dose intermédiaire, Interféron pegylé	
Ontario [133] [WRIGHT 2011]	IIB-IIC IIIA	-Forte dose 20 Mu/m <sup>2</sup> /j x 5/sem puis 10 MU x 3/sem - Pegylé 6mcg/kg/sem puis 3mcg/kg/sem	- 1mois puis 11mois -2 mois puis 5 ans

c. la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage positif :

Trois études ont été retenues depuis l'analyse de la littérature réalisée pour les recommandations 2005 : deux études rétrospectives et un essai contrôlé randomisé multicentrique. Les deux études rétrospectives récentes AGRAWAL et BIBAULT ont étudié en analyse multivariée les facteurs pronostiques de récurrence après curage inguinal positif :

- ü [AGRAWAL 2009] : ce sont 650 patients qui ont bénéficié d'un curage pour mélanome et sont considérés à haut risque de récurrence dans l'aire ganglionnaire inguinale. 509 ont bénéficié d'une irradiation adjuvante. 109 ont été surveillés. Le suivi médian est de 5 ans. Le taux de contrôle de la maladie dans l'aire ganglionnaire régionale à 5 ans était de 81 %. En analyse multivariée, la radiothérapie était associée à une réduction du risque de récurrence locale ainsi qu'à une amélioration de la survie sans maladie. [136]
- ü [BIBAULT 2011] : rapporte une série monocentrique de patients suivis après curage. 60 patients ont été irradiés avec des doses de 50 à 70 Gy, 26 n'ont pas été irradiés. L'analyse multivariée mettait en évidence comme facteurs pronostiques indépendants de rechute locale l'existence d'une rupture capsulaire et l'absence de radiothérapie. [137]
- ü [BURMEISTER 2012] : c'est une étude prospective randomisée, dans laquelle 250 patients à haut risque de récurrence locale après curage ganglionnaire ont été randomisés entre surveillance ou radiothérapie adjuvante à la dose de 46 Gy. Le suivi médian était de 40 mois. A 3 ans, l'adjonction d'une irradiation permet de faire baisser le taux de récurrence locale de 31 % à 19 % ( $p=0,042$ ), au prix d'une toxicité très modérée (pas de différence entre les deux bras). Il n'y a par contre pas de bénéfice en termes de survie globale. [138]

Les auteurs de ces études ont conclu qu'après curage N+, chez les patients à haut risque de récurrence locale dans les aires ganglionnaires concernées, l'irradiation adjuvante diminue le risque de récurrence locale sans modifier la survie globale.

Une patiente dans notre échantillon a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire (récurrence locale avec métastases ganglionnaires).

## F. Suivi et évolution des malades opérés (stades I-III) :

### a. La pratique des examens radiologiques dans le suivi des patients opérés :

Les examens d'imagerie à pratiquer lors du suivi d'un malade opéré pour mélanome diffèrent d'une recommandation à l'autre, surtout pour les mélanomes stade II et III. Le tableau suivant résume l'attitude des différentes recommandations publiées récemment à ce sujet :

Tableau 39 : Synthèse des recommandations concernant la place de l'imagerie:

	Stade I	Stade IIA et IIB	Stades IIC et III
BAD [131] [MARSDEN 2010]	Standard: Examen. clinique seul		Standard : Examen clinique Option : TDM (stade III)
NCCN [139] [COIT 2013]		Standard : Examen clinique seul (inclus stade IIC)	Standard : Examen clinique et imagerie (TDM, 18FDG-TEPTDM, IRM) (option pour stade IIIa)
EADO/EDF/EORTC [GARBE 2012] [140]		Standard : Examen clinique. Option : échographie ganglionnaire, TDM, 18FDG-TEPTDM, LDH	
ESMO [141] [DUMMER2012]		Standard : Examen clinique seul	Standard : Examen clinique, RT, LDH, NFS, phosphatases alcalines, échographie ganglionnaire et abdominale

Dans notre plan de suivie, nous avons adopté les recommandations françaises [134] :

- ü Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ;
- ü Aucun examen complémentaire systématique pour les stades IA et IB ;
- ü Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage pour les stades IIA et IIB ;

- ü Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage pour les stades IIC et IIIA. Un examen d'imagerie par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien est optionnel ;
- ü Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien pour les stades IIIB et IIIC.

Pour les marqueurs biologiques du pronostic, il n'y a pas d'indication à réaliser systématiquement de marqueurs en immuno histochimie à visée pronostique pour les stades I-III dans l'état actuel des connaissances.

#### b. Evolution des malades opérés :

Sur le plan carcinologique, l'ancre noir sur notre série était l'apparition d'une récurrence locale avec des métastases ganglionnaires inguinales sans métastases à distance chez une patiente opérée pour mélanome acrolentigineux de la plante du pied (Breslow initial à 0,8mm et niveau de Clark II). La patiente a bénéficié d'une reprise élargie avec curage ganglionnaire inguinale, une cicatrisation par greffe cutanée puis adressée au centre d'oncologie pour radiothérapie.

Sur le plan reconstruction, un patient (amputation de l'avant pied) a présenté une lyse d'une greffe cutanée suivi d'une cicatrisation dirigée bien supportée. 4 patients ont été perdus de vue, dont 2 étaient adressés à d'autres services pour complément de prise en charge.

Cette évolution semble être spectaculaire si on prend en compte l'agressivité connue du mélanome, surtout que l'évolution des malades dans des études ayant un Breslow et un délai de consultation comparables aux nôtres a été marquée par l'envahissement métastatique ganglionnaire et viscéral [87, 88, 90].

Le pourcentage faible du type nodulaire qui représente 23,1% des cas dans notre série serait très probablement incriminé dans cette évolution favorable. Ce type anatomoclinique est considéré actuellement par certains auteurs comme une entité agressive à part et non seulement une phase de croissance verticale; dans une étude récente le mélanome nodulaire représentait 14% des mélanomes invasifs, mais était responsable de 43% des décès pour un total de 57.461 personnes-années de suivi, par comparaison avec le mélanome à extension superficielle qui représentait 56% des mélanomes invasifs mais responsable de 30% seulement des décès. [142]

### G-Limites et perspectives :

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont entravé ce travail:

- ü la population d'études déjà réduite, n'englobe pas tous les cas de la région notamment tous les patients civils qui sont souvent non adressés à l'hôpital militaire Moulay Ismail. L'étude a été menée dans une population comprenant essentiellement des patients militaires avec un mode de vie propre à cette tranche de malades.
- ü Le problème de recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets à cause du nombre important des consultations dermatologiques quotidiennes effectués au service avec très peu de médecins incriminés.
- ü Beaucoup de nos patients n'étaient pas originaires de la région Meknès-Fès, ce qui a entravé d'avantage le suivi et l'évolution au long cours.
- ü Le manque des publications sur le mélanome cutané aussi bien au Maroc que partout ailleurs, a été une des difficultés majeures auxquelles nous avons eu à faire face. Ceci peut être le résultat de la situation épidémiologique

indéterminée au Maroc en ce qui concerne les pathologies dermatologiques et aussi l'inattention à une pathologie assez fréquente nécessitant dans certains cas une prise en charge multidisciplinaire.

ü D'autre part, le problème des rendez-vous, trop éloignés, constitue également un véritable obstacle au recrutement des malades.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par des larges études prospectives comparatives et multi-centriques avec un échantillonnage plus représentative, sur une durée plus longue et surtout avec un suivi prolongé et rapproché et en collaboration avec les services d'oncologie, de chirurgie plastique, d'ORL et surtout anatomo-pathologiques pour avoir un nombre non négligeable de patients. Tous cela pour bien évaluer l'épidémiologie réelle du melanome, son aspect anatomo-clinique, évolutif et thérapeutique, ainsi que sa prise en charge et prévention.

# CONCLUSION



L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, les aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des mélanomes à travers une étude rétrospective, portant sur 13 cas de mélanome cutané, diagnostiqués au service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

Le diagnostic est basé sur l'examen histologique complété par une étude immunohisto chimique par l'utilisation des anticorps : anti HMB45, anti Melan A et anti PS100.

L'âge moyen de nos patients est de 52,7 ans avec une prédominance masculine. Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 53,8%. La localisation plantaire est la plus fréquente avec 69,2% des localisations.

Sur le plan anatomo-pathologique, les types Acrolentigineux (69,2%) et nodulaire (23,1%) sont les plus fréquents avec un indice de Breslow qui varie entre 0,8 mm et 8 mm et un niveau de Clark entre IV et V chez 62,5% de nos patients traduisant le délai important entre le début de la lésion et la consultation qui est estimé à 3,4 ans.

Sur le plan thérapeutique, au stade initial, seule l'exérèse chirurgicale constitue le geste qui permet à la fois le diagnostic et le traitement de la lésion et qui doit être réalisée le plutôt possible pour garantir une survie prolongée. Au stade locorégional, l'exérèse chirurgicale avec curage ganglionnaire régional constitue la norme de soins. La biopsie du ganglion sentinelle fournit une classification très précise des mélanomes cutanés, mais n'a pas été signalé d'avoir un impact important sur la survie. L'effet de curage ganglionnaire sur la survie est un sujet d'enquête.

Le traitement et le pronostic des patients atteints de mélanome métastatique se sont radicalement transformés ces dernières années. Deux grandes classes thérapeutiques ont pris place dans notre arsenal thérapeutique, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Cette dernière, après de très nombreuses années de recherche

infructueuses vient d'être enrichie de plusieurs molécules démontrant un bénéfice en termes de survie globale : l'ipilimumab et les inhibiteurs de PD-1. Les profils de toxicité et de réponse radiologique sont différents de ceux observés avec les cytotoxiques et thérapies ciblées, et nécessitent un apprentissage de la part des prescripteurs. Malgré ces progrès évidents, la recherche Clinique a encore beaucoup de réponses à nous apporter, notamment sur les séquences des traitements et les associations entre molécules.

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

## Résumé

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

L'idée et l'initiative de réaliser ce travail découle du fait qu'il n'ait pas une data base structurée et assez solide concernant les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du mélanome portant un timbre marocain. A travers une étude, recrutant les patients portant d'un mélanome du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknès), nous souhaitons établir le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du mélanome au Maroc.

Notre approche d'investigation fait appel à une étude rétrospective recrutant 13 patients consultants en dermatologie pour mélanome. Cette étude est pilotée au sein du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès, sur une période de 10 ans (1er Janvier 2006 – 31 Décembre 2015). Sur les 13 malades étudiés, la variance d'âge débute à partir de 45 ans jusqu'à l'âge de 65 ans. Un pic de 46,1% a été constaté chez les tranches d'âge comprises entre 45 et 48 ans. La moyenne d'âge était 52,7 ans chez les deux sexes. En effet, et plus spécifiquement, l'âge moyen chez le sexe féminin était 49,6 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 54,75 ans. Le sexe masculin faisait la une entre les rangs des patients étudiés avec un taux de 61,5%. L'effectif féminin représentait un pourcentage de 38,5% et par conséquent, le sex-ratio H/F était à l'ordre de 1,6.

La moyenne de l'atteinte plantaire était à l'ordre de 46,1% et se positionnait à la tête de l'échantillon, suivie par le talon (23,1%), le pouce (15,4%), la face et le gros orteil avec des pourcentages égaux (7,7% chacun). Faisant suspecter fortement le rôle des microtraumatismes.

Sur le plan anatomo-pathologique, les types Acrolentigineux (69,2%) et nodulaire (23,1%) sont les plus fréquents avec un indice de Breslow qui varie entre 0,8 mm et 8 mm et un niveau de Clark entre IV et V chez 62,5% de nos patients traduisant le délai important entre le début de la lésion et la consultation qui est estimé à 3,4 ans.

Sur le plan thérapeutique, au stade initial, seule l'exérèse chirurgicale constitue le geste qui permet à la fois le diagnostic et le traitement de la lésion et qui doit être réalisée le plus tôt possible pour garantir une survie prolongée. Au stade locorégional, l'exérèse chirurgicale avec curage ganglionnaire régional constitue la norme de soins. La biopsie du ganglion sentinelle fournit une classification très précise des mélanomes cutanés, mais n'a pas été signalé d'avoir un impact important sur la survie. L'effet de curage ganglionnaire sur la survie est un sujet d'enquête.

Dans le cas de mélanome métastatique, deux approches distinctes ont vu le jour pour essayer de prolonger la survie des patients : l'immunomodulation avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA4, et la thérapie ciblée avec des inhibiteurs de BRAF ou inhibiteurs de MEK, mais des cas de résistance à ces nouveaux composés sont déjà recensés. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être utilisées pour soulager les symptômes sans impact significatif sur la survie des patients.

La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite une éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire et la sensibilisation de la population pour consulter le plus tôt possible.

## Abstract

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

The idea and initiative to realize this work stems from the fact that it has not a structured data base and strong enough concerning epidemiological, clinical and therapeutic data of melanoma; carrying a Moroccan stamp. Through a study recruiting patients with melanoma from dermatology department of military hospital Moulay Ismail in Meknes, we wish to establish the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of melanoma in Morocco.

Our investigative approach uses a retrospective study recruited 13 patients consulting in dermatology for melanoma. This study is controlled within dermatology department of military hospital Moulay Ismail in Meknes, over a period of 10 years (1 January 2006 - 31 December 2015). Of the 13 patients studied, the age variance starts from 45 years up to the age of 65 years, in which a peak of 46,1% was found among age groups between 45 and 48 years. The mean age was 52.7 years for both sexes. Indeed, and more specifically, the average age in females was 49.6 years, while the male stood at approximately 54.75 years. The male was the first between the rows of patients studied with a rate of 61.5%. The female workforce represented a percentage of 38.5% and therefore, the sex ratio M/F was the order of 1.6.

The base of the feet is by far the most frequent location (46.1%), followed by the heel (23.1%), the thump (15.4%), the face and the big toe by 7.7% each. Which

support the important role complained of microtrauma in the development of melanoma.

On histological level, Acrolentigineux (69.2%) and nodule (23.1%) types are the most common, with a Breslow thickness varies between 0.8 mm and 8 mm and Clark level varies between IV and V in 62.5% of our patients, reflecting the significant delay between the start of the lesion and the consultation which is estimated at 3.4 years.

On therapeutically level, at the initial stage, only surgical excision, constituting the gesture that allows both diagnosis and treatment of the lesion which must be done as soon as possible to ensure prolonged survival. At the loco-regional stage, surgical resection with regional lymph node dissection is the standard of care. The sentinel node biopsy provides very precise classification of cutaneous melanoma, but has not been reported to have a significant impact on survival. The dissection effect on survival is a subject of inquiry.

At a metastatic stage, two distinct approaches have emerged to try to prolong the survival of patients: the immunomodulation with anti-CTLA4 monoclonal antibodies and targeted therapy with inhibitors of BRAF or MEK, but cases of resistance to these new compounds are already identified, while chemotherapy and radiation therapy can be used to relieve the symptoms without significant impact on patient survival.

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

## مطى

الورلميلاني هو نمو ورم على حسب الخلايا الصبغية وودده لأخذ في لازدياد في جميلع نحامل علميلج على نه خطر ا  
 حديقيا على الصحة العمومية. ويتجلى خطوه ذا الورم الخبيث في قوتله عالية علىلا نتشل, الأملو ذيشديكن ذرا على صفة  
 العرضل ذلم يتلمل كشف عن نه لآفة في وقتهم بركو بالتالي تحسين التشخيص لم بركو لاز الهش كل تحدياكيو ا.  
 الفكو فالملبار لقتد قيقه ذال اعتمل ذبع مهند ألة عدم جو نقلد قيا نلقا بائية وسويو علا جية مظمة وقوية بما فيه  
 الكفاية خطة بالورلميلاني تحملطا بعامو بيا. من خلال واسة استهدفت موضى الورلميلاني قسم الأوطلل جلدية في  
 المستش فل عسكوي مولاي إسماعيلهم ك نلرلر أي ناتحديا لطا بلو بائي و السويو علا جي و التطوري للورم الميلاني في  
 المغرب.

من جلتد قيقه ذال اعتمل بتاب نه قل بة اعتمد علىو اسلقت عايدق ثلاثة عشر موضى صل بالورلميلاني جاؤو ا  
 لاستش قظبية في صلحة طلل جلبالمستش فل عسكوي مولاي إسماعيلهم ك نلر, على مدى 40 نوت (1 نيو 2006-  
 31 ديسم و 2015) يد ألت بلين العوي من 45 نة حتى 65 نة, 41,6% من العضى قوحت أصلمهم بين 45 و 48  
 سد نة, متوسط العوي هو 52,7 بثلة نسللج نسين, وأ كتحديد ا 49,6 نة ذد الإ نك و 54,75 نسل بلل ذكركا نلنسدبة  
 الذكركو طاغيفش كل كيو بين صد فوف العضى حثق ققق عدل 61,5% و 38,5% ذدالإ نل بالتالي فإن نسل بللج ذس ذكرو  
 أن نللكا نت في دود 1,6%.

معدل الإصابة على مستوى عال قدم هو إلى حد بعيد الأ كثر شوعا (46,1%), يليه الكعب (23,1%), الإبهم (15,4%)  
 نلوجو إبهام قلملر جبل ناهل نسدبة (7,7%). مما يدعم الدور الهام والم أؤل ذيلعبه التعض المتكرر للإصابة بالصغوة  
 في حوث سوطال جلد.

على المستوى الموضي له نوعان الأ كثر شوعا دي موضا ناهل نمشبال نهلكت (69,2%) لوع قدي (23,1%) ب نما  
 يولج سلك ويسلويين 0,8 و 8 ملم ومستوى كلك بين المستوى 4 و 5 ذد 62,5%. من العضى مملع كالتأخو  
 الكويو نند اية لآفو المشورة لظبية التي قروب 3,4 نلعد اموضا نل بالتالي عدم جوسا نل عالقلل فص للوضى  
 المعضين للخطر.

على المستول علا جي, في الوحلة الأولى بالاستصال جواحي للو جوا لذيهم كن من تشخيص وعلا لآفتو لاذي  
 يجلال قيلم به في أوق و قتم كن لظمالر قاء على قيلال حياة فترة طويلة.

في مرحلة الورم الموضعي، الاستئصال الجراحي مع التشويح الإقليمي، فاللم فولية هو معيار الرعاية، وفخزعة  
العقد الليمفوية ضد نيفدقيق جد السوطال جلدولكن لم يتم لإبلاغ عن تأثير كبير لها على قيد الحياة. التشويح  
الإقليمي فاللم فولية على قيد الحياة هو موضوع لدراسات في الوقت الحالي. تأثير  
ظهوره جين متميزين في محاولة لإطالبة قاء العضية لذين يعانون من سوطال جلدولم نتشر: العلاج المناعي بواسطة  
الأجسام الجديدة نسيلة المضادة لل (س ت ل أ 4) ومضادات (براف - و - ملك) ولكن حالاته قديمة العلاج لآجود لنا جلا  
بإظهار العلاج كيميائي العلاج الإشعاعي يستخدم لتخفيف الأعراض ونون تأثير كبير على قاء المرض.  
الحماية من الوراثة كيميائي العلاج الإشعاعي صحة قي قوية تتطلب تعليمات كان على إحاطة إلى واقية من أشعة  
الشمس والتوعية حول سوطال جلدولتد جيع التشخيص لم تؤكد بالتحاليل المتأخرة.



# ANNEXES

## Annexe 1 . Prise en charge de la douleur

**1. Douleurs par excès de nociception** (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

- répondent aux antalgiques
- co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Echelle antalgique de l'OMS

- Palier 1 : paracétamol, AINS

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (idéalement 48 h)

- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine, chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate d'hydromorphone

Traitement opioïde :

- Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3
- Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)
- Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

**2. Douleurs neuropathiques** (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, amitriptyline, clomipramine)

**3. Douleurs mixtes** (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention



## **Annexe 2. Méthode d'auto-examen cutané**

lésion mélanocytaire cliniquement différente de ses autres nævi ou d'apparition récente ou évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (temps de réalisation : 15 minutes).

### **Étape 1**

L'examen direct : le patient devra examiner à l'oeil nu les paumes de ses mains et pieds, ses ongles, ses doigts et ses espaces entre les doigts des mains et des pieds, la face avant de ses bras et avant-bras, ses cuisses et ses jambes.

### **Étape 2**

L'examen avec miroir en pied : le patient devra se placer devant un miroir en pied vertical et examiner sa peau de haut en bas. Il tournera vers le miroir le côté gauche puis le côté droit de son corps, les bras levés à la verticale.

### **Étape 3**

L'examen avec un miroir à main : pour les zones de peau non accessibles à la vue, le patient peut s'aider d'un miroir à main. Assis sur un tabouret, il surélève chaque jambe pour examiner la face interne, externe et postérieure du mollet et de la cuisse. La face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu et la région génitale seront aussi examinés à l'aide du miroir à main. Le patient peut également demander l'aide d'une personne de son entourage.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Lipsker D, Cribier B.  
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.  
Ann Dermatol Venereol 2003; 1 30: 140-145
2. <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/fr/>  
(Page consultée le 06/2016)
3. Alan Stevens et James Lowe.  
Histologie humaine, deuxième édition, DE Boeck & Lacier s.a. département De  
Boeck université, Paris, Bruxelles 2002 : p.355-369.
4. Structure de la peau.  
Ann Dermatol Venereol 2005; 1 32:855-48
5. [http://www.infovisual.info/03/036\\_fr.html](http://www.infovisual.info/03/036_fr.html)  
(Page consultée le 05/2016)
6. <http://www.dictionnaire-medical.net/term/15014,1,xhtml>  
(Page consultée le 06/2016)
7. <http://www.chups.jessieu.fr>  
(Page consultée le 05/2016)
8. 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
9. Gaggioli, C. and E. Sahai.  
Melanoma invasion-current knowledge and future directions, 2007.  
Pigment Cell Res 20(3): 161-172.

10. La Porta C.  
Cancer stem cells: lessons from melanoma, 2009. Stem Cell Rev 5(1): 61-65.
11. Rambow, F. and L. Larue.  
The quest for the melanoma stem cell: still more questions than answers, 2010. Pigment Cell Melanoma Res 23(3): 307-309.
12. 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.
13. Institut National du Cancer.  
Les cancers en France-édition 2015. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015> (page consultée le 06/2016)
14. American Cancer Society.  
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
15. L. Chbani, I. Hafid, C. Nejjari et al.  
Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès-Boulemane. EMHJ • Vol. 19 No. 3 • 2013, p. 263-279
16. The Office for National Statistics on request UK.  
July 2013, disponible sur :  
(<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=cancer+registrations>) (page consultée le 05/2016)
17. WHO.  
Cancer today. [en ligne]. Site disponible sur: <http://gco.iarc.fr>. (page consultée le 02/09/2016)

18. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY et al.  
Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2001, 105: 1774-1799.
19. CEDEF.  
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes.  
*Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2012) 139, A150—A157
20. Robert C. et Sarasin A.  
Xeroderma pigmentosum. *Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences*  
Flammarion 2001 : 885-886.
21. Fazza B, Zghal M, Bailly C.  
Mélanome et xeroderma pigmentosum: 12 cas.  
*Ann dermatol Venereol* 2001; 128: 503-6.
22. Global Health Hub.  
Morocco's Children of the Moon Suffer in the Dark of Poor Health Care – Guest  
Post by Francine Krieger.  
Disponible sur: <http://www.globalhealthhub.org/> (page consultée le 09/2016)
23. Armstrong, B. K. and A. Kricger.  
The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol*, 2001, B  
63(1-3): 8-18.
24. A.Phan, S. Touzet, S. Dalle et al.  
Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases.  
*British Journal of Dermatology* 2007 1 57, p311 -318
25. Kaskel P, Kind P, Sander S et al  
Krahn G (2000) Trauma and melanoma formation: a true association. *Br J  
Dermatol*; 143:749-53.

26. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH et al.  
Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033
27. Grob JJ, Bonerandi JJ.  
The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 1998;134(1):103-4.
28. CEDEF.  
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : naevus.  
Annales de dermatologie et de vénéréologie (juillet 2012) 149, A163
29. Boespflug, L. Thomas, S. Dale.  
Dermoscopie et lésion mélanocytaire. Elsevier Masson SAS 2015, 98-105-A-10
30. American association for cancer research AACR  
Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma. Clin Cancer Res February 1, 2006 vol. 12 no. 3 673-678
31. FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al  
Mélanome. Cancers « données générales, diagnostic et traitement ». Rabat 2016, p. 250-277
32. MP Di Cesare, A Antumes, F. Truchetet.  
Mélanome. Encycl Méd Chir; dermatologie 2000; 98-595-A-10 : 1-15.
33. Richard A. Scolyera, Georgina V. Longa, John F. Thompsona.  
Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care.  
Elsevier et Masson, Molecular oncology 5 (2011) 124-136.



34. <http://palli-science.com/cancer-cutane>  
(Page consultée le 08/2016)
35. Mélanome cutané - Institut National Du Cancer.  
Haute autorité de santé, janvier 2012
36. Christian Dumontier.  
L'hématome sous unguéal. Disponible sur:  
[www.clubortho.fr/cariboost\\_files/Hematome](http://www.clubortho.fr/cariboost_files/Hematome) (page consultée le 08/2016)
37. Gray-Schopfer, V.C., Cheong et al  
Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? Br J Cancer, 2006, 95(4): 496-505.
38. Choi JH, Sung KJ, Koh JK.  
Pigmented epithelioid cell nevus: a variant of Spitz nevus? J Am Acad Dermatol 1993;28:497-8.
39. Kerner M, Jaimes N, Scope A et al.  
Spitz nevi: a bridge between dermoscopic morphology and histopathology. Dermatol Clin 2013;31:327-35.
40. Kutzner H, Schärer L, Requena L.  
Epithelioid and hyperpigmented melanocytic tumors. An overview. Pathologie 2007;28:411-21.
41. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N et al.  
Dermoscopy for the pediatric dermatologist part II: dermoscopy of melanocytic lesions. Pediatr Dermatol 2013;30:281-93.
42. Boespflug A, Dalle S, Thomas L.  
Melanoma mimicking Reed naevus. Ann Dermatol Venereol 2012;139:857-8.

43. Larue, L., Luciani, F., Kumasaka, M et al.  
Bypassing melanocyte senescence by beta-catenin: A novel way to promote melanoma. 2009, Pathol Biol (Paris).
44. Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC et al.  
Multiple primary cutaneous melanomas. Cancer 1992;70:1911-6.
45. 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
46. P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild et al  
Staging of cutaneous melanoma. Ann Oncol (2009) 20 (suppl 6): vi14-vi21.
47. I, Whitley NO, Aisner J.  
The use of computed body tomography in malignant melanoma. Kostrubiak 1988;259:2896-289
48. Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.  
Référentiel régional de prise en charge, oncodermatologie, septembre 2015, p.8
49. Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al.  
Standards Options Recommandations;Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer;Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU;Fédération Française de Cancérologie. Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006;93(4):371- 84
50. O. Bruot, V. Laurent, P. Olivier et al  
IRM corps entier avec séquence de diffusion, versus MORPHO-TEP dans le bilan d'extension du mélanome. CHU Nancy 2006.

51. J.-C. Bourre a,b, P.-Y. Brard a, J. Charles et al  
Ganglion sentinelle et mélanome. Elsevier et Masson, Médecine Nucléaire (2015),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.03.190>.
52. J. Solassol, B. Guillot, T. Maudelonde.  
Les marqueurs pronostiques circulants du mélanome : profils protéomiques et études cliniques. Ann Biol Clin 2011 ; 69 (2) : 151-7.
53. Dr Jean-Philippe Arnault  
Tumeurs Dermatologiques Journée d'enseignement du DES d'oncologie 23 janvier 2015
54. 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.
55. Béatrice Vergier.  
Compte-rendu standardisé mélanome. Évolution de la classification TNM. Annales de pathologie (2011) 31S, S111—S112
56. El houari A.  
Aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des mélanomes cutanés et muqueux au CHU Hassan II de Fes à propos d'une série prospective de 68 cas. Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine. Fes : Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, juin 2015, p.95
57. Shapiro RL.  
Surgical approaches to malignant melanoma. Practical guidelines. Dermatol Clin 2002;20(4):681—99.

58. Réseau de Cancérologie d'Aquitaine.  
Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14
59. 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
60. 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.
61. 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 09/2016)
62. Eve- Marie Neid- Bernard, sylvie Negrier.  
Traitement du mélanome disséminé.  
La revue du praticien 2004 ; 54: 1210-1215.

63. 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 07/2016)
64. 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.
65. Roukos, D. H.  
PLX4032 and melanoma: resistance, expectations and uncertainty." Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(3): 325-328.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Jilaveanu, L. B., S. A. Aziz et al.  
Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work?, 2009. Clin Dermatol 27(6): 614-625.

70. Bhatia, S., S. S. Tykodi et al.  
Treatment of metastatic melanoma: an overview, 2009.  
Oncology (Williston Park) 23(6): 488-496.
71. 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
72. Shen, P.; Guenther, J.M.; Wanek, L.A. et al  
Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? Ann. Surg. Oncol. 2000
73. Nathanson, S.D.  
Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. Cancer 2003, 98, 413-423.
74. Kingham, T.P.; Panageas, K.S.; Ariyan, C.E. et al  
Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. Ann. Surg. Oncol. 2010, 17, 514-520.
75. Balch, C.M.; Houghton, A.N.; Sober, A.J.; Soong, S.  
Cutaneous Melanoma, 4th edition; Quality Medical Publishing: St. Louis, MO, USA, 2003.
76. <http://www.planetesante.ch/Magazine/Sante-au-quotidien/Bronzage-et-coup-de-soleil/Mesurer-l-intensite-des-UV-pour-mieux-s-en-proteger>.  
(Page consultée le 08/2016)
77. J. Goodman and D. Grossman.  
Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma American Association for Cancer Research. April 2014.

78. Jean-Luc Bulliarda , Renato G. Panizzonb , Fabio Levic  
Epidémiologie et prévention du mélanome cutané en Suisse. Forum Med Suisse  
2009 ; 9(17) : 314-318
79. NICER et Office fédéral de la statistique (OFS)  
Mélanome de la peau: évolution temporelle, 1984-2013. In Neuchâtel 2016. Site  
disponible sur : <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index.html>. (page  
consultée le 08/08/2016)
80. Thuret A, Binder-Foucard F, Coutard L et al  
Mélanome cutané infiltrant en France : évolution de l'incidence en fonction des  
facteurs histopronostiques sur la période 1998-2005. Saint-Maurice : Institut de  
veille sanitaire ; 2012. 17p
81. Ghozayel J.  
Profil épidémiologique et anatomo-clinique des cancers cutanés au CHU  
ARISTIDE LE DANTEC sur une période de 10 ans. Thèse de doctorat en médecine.  
Dakar : Université CHEIKH ANTA DIOP de Dakar, 2015, 82p.
82. W. Hariz , H. Chabéne, A. Masmoudi et al.  
Changement du profil épidémiologique du mélanome cutané en Tunisie au cours  
des deux dernières décennies. Encyclopédie médico-chirurgicale, dermatologie  
et vénéréologie . Mise à jour : 2012, Volume 139, n° 12S, p. B271-B272.
83. Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine et al.  
Le mélanome au Maroc. Nouv Dermatol 1998; 1 7:56-59.
84. A. Romli.  
Le mélanome: étude à propos de dix cas et revue de la littérature. Thèse de  
doctorat en médecine. Rabat : Université Mohammed V, 2005 A Case Series and  
Review of the Literature. Dermatol Surg 2007;33:1-10.

85. Registre de cancer de CHU de Fès.
86. American Cancer Society.  
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
87. Damak Tarak, Ben Hassouna Jamel, Hadiji Achraf et al.  
Le mélanome cutané: à propos de 200 cas. La tunisie Medicale - 2014 ; Vol 92 ( n°08 ) : 542-546.
88. Bachtì B.  
Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, a propos de 33 cas et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Marrakech : université CADI AYYAD, 2015, p.8.
89. Alice phan.  
Le mélanome acro-lentigineux : étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. p.33
90. Mariam Tarwate, Hakima Benchikhi, Latifa Adarmouch et al.  
Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue des métastases, à propos de 66 cas suivis au service de dermatologie et d'oncologie du CHU de Casablanca de 2006 à 2010. The pan african medical journal, publication en ligne Mai 2014.
91. Hadj I, Meziane M, Gallouj S, Mernissi FZ et al  
Acral Melanoma: Experience of Dermatology Department, Hassan II University Hospital of Fez in Morocco. Int J Clin Dermatol Res. 2(4), 25-26



92. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiten DJ, et al.  
An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol* 48 (11): 1331-42, 1995.
93. Elwood JM, Jopson J.  
Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73 (2): 198-203, 1997.
94. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al.  
Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41 (14): 2040-59, 2005.
95. International Agency for Research on Cancer.  
Solar and ultraviolet radiation (Vol 55). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC Press; 1992.
96. Cogliano VJ, Baan R, Straif K et al.  
Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827-39.
97. Green A, Mc Credie M, MacKie R et al.  
A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10(1):21-25.
98. Möhrle M, Hafner HM.  
Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002;204(4):259-261.
99. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP.  
The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998;139(2):276-279.
100. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS.  
Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg [Am]* 1996;21(3):506-511.

101. Rigby HS, Briggs JC.

Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992;45(4):275-278.

102. Papachristou DN, Fortner JG.

Melanoma arising under the nail. *J Surg Oncol* 1982; 21(4):219-222.

103. Swan MC, Hudson DA.

Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Research*. 2003;13(4):415-419.

104. El Euch D, Zaraa I, Driss M et al.

Le mélanome en Tunisie: Etude anatomoclinique de 46 cas. *Ann Dermatol Vénérol*. 2010;137(5):391-392.

105. Zouhair K, El Ouazzani D, Lazrak S et al.

Le mélanome cutané à Casablanca: à propos de 82 cas. *Nouv Dermatol*. 2004;23(6):346-349.

106. Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG et al.

Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995;130(1):88-92.

107. Sutherland CM, Mather FJ, Carter RD et al.

Acral lentiginous melanoma. *Am J Surg* 1993;166(1):64-67.

108. Bradford PT, Golstein AM, McMaster ML, Tucker MA.

Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009 Apr;145(4):431-34.

109. Fortin PT, Freiberg AA, Rees R et al.

Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(9):1396-1403.

110. Kato T, Usuba Y, Takematsu H et al.

A rapidly growing pigmented nail streak resulting in diffuse melanosis of the nail.

A possible sign of subungual melanoma in situ. *Cancer* 1989;64(10):2191-2197.

111. Miura S, Jimbow K.

Clinical characteristics of subungual melanomas in Japan: case report and a questionnaire survey of 108 cases. *J Dermatol* 1985;12(5):393-402.

112. Rigby HS, Briggs JC.

Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases.

*Br J Plast Surg* 1992;45(4):275-278.

113. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M.

Diagnostic accuracy of dermoscopy.

*Lancet Oncol* 2002; 3(3):159-65.

114. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R et al.

Dermoscopic features of difficult melanoma.

*Dermatol Surg* 2007; 33(1):91-9.

115. Cress RD, Holly EA.

Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93.

*Cancer Causes Control* 1997;8(2):246-252.

116. Kato T, Suetake T, Tabata N et al.

Epidemiology and prognosis of plantar melanoma in 62 Japanese patients over a 28-year period. *Int J Dermatol* 1999;38(7):515-519.

117. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al.

Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; 14: 537-41.

118. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H et al.  
Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 500-7.
119. Lakraichi A.  
Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région de Marrakech, à propos de 50 cas et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine.  
Marrakech : université CADI AYYAD, 2015, p.84.
120. King R, Googe PB, Weilbaecher KN et al.  
Microphthalmia transcription factor expression in cutaneous benign, malignant melanocytic, and nonmelanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25(1):51-57.
121. Busam KJ, Chen YT, Old LJ et al.  
Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22(8):976-982.
122. Orchard GE.  
Comparison of immunohistochemical labelling of melanocyte differentiation antibodies melan-A, tyrosinase and HMB 45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma. *Histochem J* 2000 ; 32(8):475-481.
123. Kato T, Tabata N, Suetake T, Tagami H.  
Non-pigmented nodular plantar melanoma in 12 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1997;136(2):207-211.
124. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M et al.  
The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991;126(12):1461-1468.
125. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al  
MSLT Group. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.

126. Veerbeek L, Kruit WH, De Wilt J et al.  
Multidisciplinaire Richtlijnwerkgroep. Ned Tijdschr Geneeskd 2013; 157: A6136
127. Plugfelder A, Kochs C, Blum A et al.  
German Dermatological Society ; Dermatologic cooperative Oncology Group. J  
Dtsch Dermatol Ges 2013; 11 Sup 6 1-116
128. NHMRC.  
Clinical Practice guidelines for the management of melanoma in Australia and  
New Zeland. 2009, p.79
129. Grotz TE, Markovic SN, Erickson LA et al.  
Mayo clinic consensus recommendations for the depth of excision in primary  
cutaneous melanoma. Mayo Cli Proc 2011; 86: 522-28
130. S. Chagnon, N. Lassau, J. Augui.  
JFR 2010 - Quoi de neuf dans l'imagerie du mélanome ?  
Disponible sur : <http://www.sfrnet.org/>
131. Marsden JR, Newton-Bishop JA et al.  
British association of dermatologists Clinical Standarts Unit. Br J Dermatol 2010;  
163: 238-56
132. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM et al.  
Guidelines of care for the treatment of primary cutaneous melanoma. J Am Acad  
Dermatol 2011; 65: 1032-47
133. Wright F, Spithoff K, Easson A et al.  
Melanoma disease site group of cancer care Ontario's program in evidence-based  
care. Clin Oncol (R coll Radiol) 2011; 23: 572-8
134. Guillot B, Dalac S, Denis M et al.  
Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III.  
Société Française de Dermatologie, 2015, p.16-41

135. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al.  
Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320
136. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA et al.  
The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115: 5836-44
137. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X et al.  
Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011 Feb 6; 6:12
138. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al.  
Adjuvant radioterapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node fields relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97
139. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ et al.  
National Comprehensive Cancer Network J Natl Cmpr Cancer Netw 2013; 11: 395-407
140. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al.  
European Dermatology forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. *Eur J cancer* 2012; 48: 2375-90
141. Dummer R, Huaschild A, Guggenheim M et al.  
on behalf of the ESMO Guidelines Working group. *Ann Oncol* 2012; 23: vii87-vii91
142. Mar V, Roberts H, Wolfe R et al.  
Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *JAAD*. 2012 S0190-9622(12)01058-4.