



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



Année 2017

Thèse N° 152/17

LES MÉTASTASES CUTANÉES (à propos de 10 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/06/2017

PAR

Mlle. Touil Boutaina

Née le 06 Juillet 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Métastase cutanée - Prévention

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED..... Professeur de Dermatologie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. GALLOUJ SALIM..... Professeur agrégé de Dermatologie	} JUGES
M. FETOHI MOHAMED..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. ZIADI TARIK..... Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL BENAYE JALAL Professeur assistant de Dermatologie	MEMBRE ASSOCIE

ABREVIATIONS

ADK :	Adénocarcinome
CA :	Antigène Carbohydrate
CCI :	Carcinome Canalaire Infiltrant
CE :	Carcinome épidermoïde
CRP :	C-Réactive Protéine
ECBU :	Examen Cyto Bactériologique des Urines
GT :	Gama Glutamyl Transférase
HMMI :	Hôpital Militaire Moulay Ismail
HVB :	Hépatite Virale B
HVC :	Hépatite Virale C
LDH :	Lactate Déshydrogénase
Mb :	Membre
MC :	Métastases cutanée
MCs :	Métastase cutanée
Néo :	Néoplasme
NFS :	Numération formule sanguine
PSA :	Prostat Spécifique Antigène
TPHA :	Treponema pallidum haemagglutination assay
TR :	Toucher rectal
VDRL :	Veneral disease research laboratory
VIH :	Virus d'immunodéficience Humain

PLAN

INTRODUCTION	5
PARTIE THEORIQUE	8
A-RAPPEL HISTOLOGIQUE	9
I. LA PEAU	9
I.1. L'épiderme	9
I.1.1. Les kératinocytes	10
I.1.2. Les mélanocytes	13
I.1.3. Les cellules de Langerhans	15
I.1.4. Les cellules de Merckel	16
I.2. Le derme	16
I.3. L'hypoderme	18
I.4. Vascularisation du derme et de l'hypoderme	19
II. LES ANNEXES DE LA PEAU	27
II.1. Follicule pileux et poil	28
II.2. Les glandes sébacées	32
II.3. Les glandes sudorales	34
II.3.1. Glandes sudorales eccrines	34
II.3.2. Glandes sudorales apocrines	36
B- PHYSIOLOGIE DE LA PEAU	37
C- HISTOIRE NATURELLE DE LA METASTASE	41
1. La formation de la tumeur primaire	42
2. La prolifération et l'angiogenèse	45
3. L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang	47
4. La préparation à la migration	48
5. Le transport	48

6. L'arrêt dans un organe	49
7. L'adhérence à la paroi vasculaire interne	50
8. La sortie du vaisseau	50
9. L'adaptation au micro-environnement : l'ancrage	50
10 La prolifération et l'angiogenèse qui signent l'installation de la métastase	53
PARTIE PRATIQUE.....	56
A-Objectifs.....	57
B-Matériels et méthodes	58
C- Résultats	62
D- Discussion	97
1. Données épidémiologiques	98
1.1 Incidence et prévalence.....	98
1.2 Age	99
1.3 Sexe	101
2.Etude clinique	102
2.1.Mode de révélation	102
2.2 Délai de consultation	104
2.3 Caractéristiques clinique de la métastase cutanée	106
2.3.1 Siège.....	106
2.3.2 Nombre	108
2.3.3 Taille	108
2.3.4 Aspect clinique	108
3. L'intervalle d'apparition par rapport à la tumeur primitive.....	110
4. Analyse histologique	111
5. Etude immunohistochimique	113
6. Bilan d'extension	116

7. Bilan biologique	117
8. Traitement	118
9. Pronostic.....	119
Conclusion	122
Résumé	124
Bibliographie	131

INTRODUCTION

Initialement le terme métastase correspond au développement de cellules cancéreuses secondaires, provenant d'un cancer profond primitif.

Reconnaître une métastase enchâssée dans la peau n'est habituellement pas problématique. En revanche, l'identification précise de sa nature et de son origine est beaucoup plus difficile. La présence de métastases cutanées a une valeur pronostique péjorative. La survie du patient, en est souvent sérieusement affectée.

En principe, tout cancer peut métastaser dans la peau, le plus souvent après la découverte de la néoplasie primitive. Parfois cependant, il y a simultanéité entre la survenue d'une métastase cutanée et la révélation de sa néoplasie primitive. Enfin, la métastase peut apparaître isolée, alors que le cancer primitif n'a pas encore été détecté ou a régressé complètement. [34]

Les voies de dissémination métastatique jusqu'à la peau se font soit par : extension directe de la néoplasie par contiguïté et c'est la voie la plus fréquente en cas de cancer mammaire. La dissémination par voie lymphatique ou hématogène est classiquement reconnue, la dissémination lors de l'intervention chirurgicale sur le néoplasme primitif est une autre éventualité.[88]

Même si la peau est un organe qui laisse voir toute anomalie qui l'atteint, plusieurs lésions cutanées malignes sont prises à la légère, soit par le patient qui les néglige ou par le praticien qui ne doute pas de leur possible nature maligne, ces lésions qui peuvent être secondaires à un cancer à développement interne, et dont le diagnostic précoce peut être d'une valeur pronostic essentielle .

Le diagnostic initial est d'abord suspecté cliniquement, puis confirmé par étude anatomopathologique après biopsie ainsi que de son complément immunohistochimique.

Le traitement dépend de la nature, du type histologique et de la localisation de la tumeur primitive ainsi que de son extension locale, régionale et systémique.

LES OBJECTIFS DE CE TRAVAIL :

- Ø Etudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif des métastases cutanées.
- Ø Déterminer le pronostic des patients présentant des métastases cutanées.
- Ø Connaître les modalités de prise en charge des métastases cutanées.

PARTIE THEORIQUE

A. Rappel histologique [1,2,3,4,5,6]

I. La peau :

La peau est l'organe le plus étendu de l'organisme. C'est aussi l'organe le plus exposé à l'environnement extérieur, et par conséquent, aux traumatismes de toutes sortes. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant 1/3 du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2 m² chez un adulte. La peau est composée de différents tissus juxtaposés, ce qui lui confère son fort potentiel de régénération et de cicatrisation.

Sur le plan histologique, la peau est constituée de 2 parties principales séparée par la jonction dermo-épidermique

- La partie superficielle externe qui constitue l'épiderme.
- La partie interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme.

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

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme; ainsi définie, une peau épaisse n'est présente qu'au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. L'épaisseur du derme et de l'hypoderme est aussi très variable, et ce, indépendamment de celle de l'épiderme.

I.1. L'épiderme :

La partie la plus superficielle de la peau est représentée par l'épiderme. Ce tissu est dérivé embryologiquement de l'ectoblaste. C'est une couche continue d'un épithélium malpighien, stratifié, pavimenteux et kératinisé dont l'épaisseur varie entre 0,04 mm au niveau des paupières et des organes génitaux externes, à 1,5 mm au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Sa fonction essentielle est représentée par la formation de la couche cornée, stade

ultime de la différenciation cellulaire, permettant la réalisation d'une barrière efficace entre l'organisme et le milieu extérieur. On distingue 4 types de cellules entrant dans la composition de l'épiderme :

I.1.1. Les kératinocytes.

Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée. En effet, son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocyte tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale . il est important de savoir qu'aujourd'hui la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais que ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).

Ils proviennent de l'ectoderme. Ce sont eux qui en migrant de la profondeur vers la surface donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques.

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent en 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie: couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée . '[Figure -1-]

La couche basale est toujours constituée d'une seule assise cellulaire alors que l'épaisseur des autres couches est variable, toujours relativement plus importante en peau épaisse qu'en peau fine.

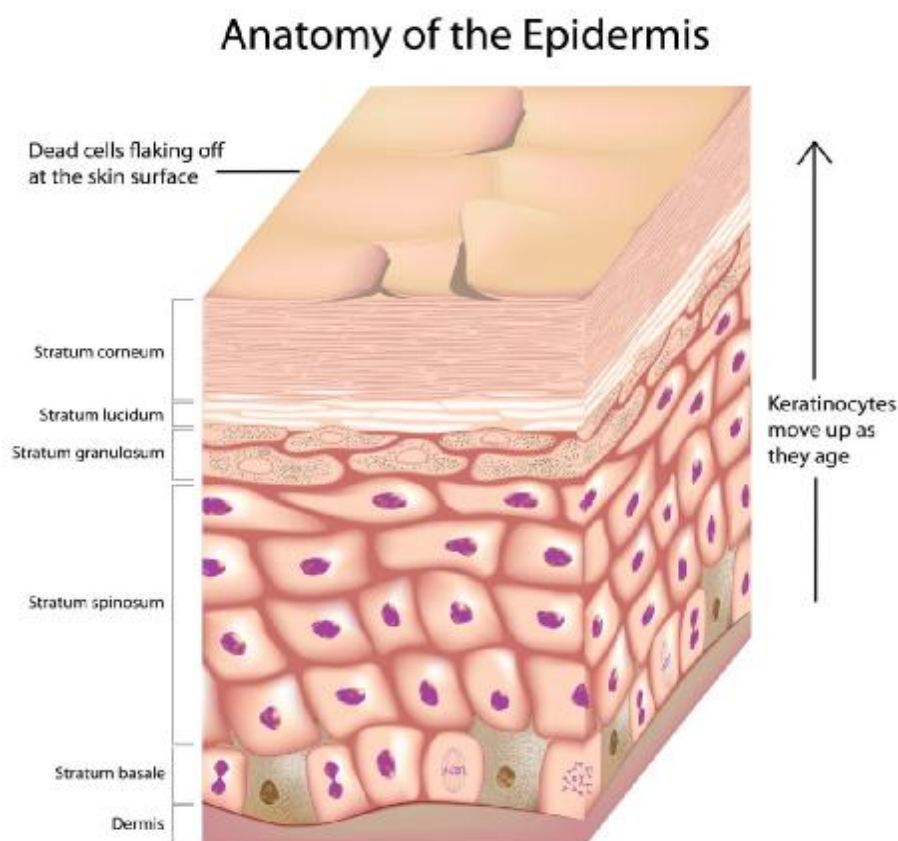


Figure 1 : L'épiderme [7]

de la profondeur à la superficie de l'épiderme, on distingue: "figure-1 -"

- Le stratum germinativum, ou couche des cellules basales. Elle est composée de cellules germinatives formant une couche mono-cellulaire à disposition palissadique. Il s'agit d'une zone d'échange avec le derme sous-jacent, et d'ancrage par le biais de la jonction dermo-épidermique. Cette jonction est élaborée conjointement par les fibroblastes dermiques et les kératinocytes. 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.

- Le stratum spinosum, ou corps muqueux de Malpighi, est composé de 3 ou 4 couches d'éléments polyédriques tendant à s'allonger horizontalement vers les

couches superficielles. Dès ce niveau, les cellules sont capables de synthétiser de la kératine. Leur noyau est arrondi et de volume supérieur à celui de la couche basale. Ces cellules sont pourvues de prolongements spiculés porteurs de desmosomes. Ces desmosomes sont les moyens de fixation intercellulaires, auxquels s'attachent les tonofilaments intracytoplasmiques.

- Le stratum granulosum, qui correspond à 3 couches de cellules granuleuses aplaties et fusiformes, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, situées immédiatement sous la couche cornée. Ces cellules contiennent de la kératohyaline, précurseur de la kératine.

L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse .

- Le stratum corneum, ou couche cornée. Elle est composée de cellules mortes, superposées, hexagonales et allongées, régulièrement ordonnées, anuclées et complètement kératinisées. Le nombre de couches cellulaires est très variable : de 15 à 20 au niveau de l'abdomen et du dos, plus de 100 au niveau palmaire. Ces cellules sont éliminées de façon ordonnée, selon le processus de desquamation.

Chaque niveau correspond à une étape de la kératinisation. La fin de ce processus spécialisé est la mort du kératinocyte, étape terminale de la différenciation représentée par une membrane plasmique, des filaments, une matrice protéique (kératine), et des lipides.

L'épiderme possède, du fait du processus de kératinisation, une dynamique de renouvellement, que l'on évalue à 30 jours en moyenne.

C'est l'organisation ordonnée de la couche cornée et la présence de kératine, protéine hydrophobe, en grande quantité, qui confère à l'épiderme son rôle de barrière vis à vis de l'environnement extérieur.

1.1.2. Les mélanocytes :

Les mélanocytes, sont responsables de la couleur de l'épiderme et des poils. Ces cellules sont dérivées de la crête neurale.

L'unité épidermique de mélanisation est une unité fonctionnelle et structurale commune à l'épiderme et aux poils. Elle est formée d'un mélanocyte synthétisant un pigment, la mélanine, et de kératinocytes acceptant ce pigment. Cette unité assure la coloration tégumentaire et la protection contre les radiations non ionisantes. La coloration tégumentaire est un des éléments de base de la notion d'unité anatomique, notion essentielle en chirurgie plastique. Ils sont situés dans la couche basale de l'épiderme, intercalés entre les kératinocytes. L'unité mélanocytaire est un système réticulé formant un réseau, les dendrites distribuant la mélanine au niveau des pôles apicaux des kératinocytes, et servant de système d'échange entre les autres mélanocytes. On compte en moyenne un mélanocyte pour 30 kératinocytes, nombre variable en fonction de la race, de la localisation cutanée et de l'exposition solaire.

MELANOCYTE

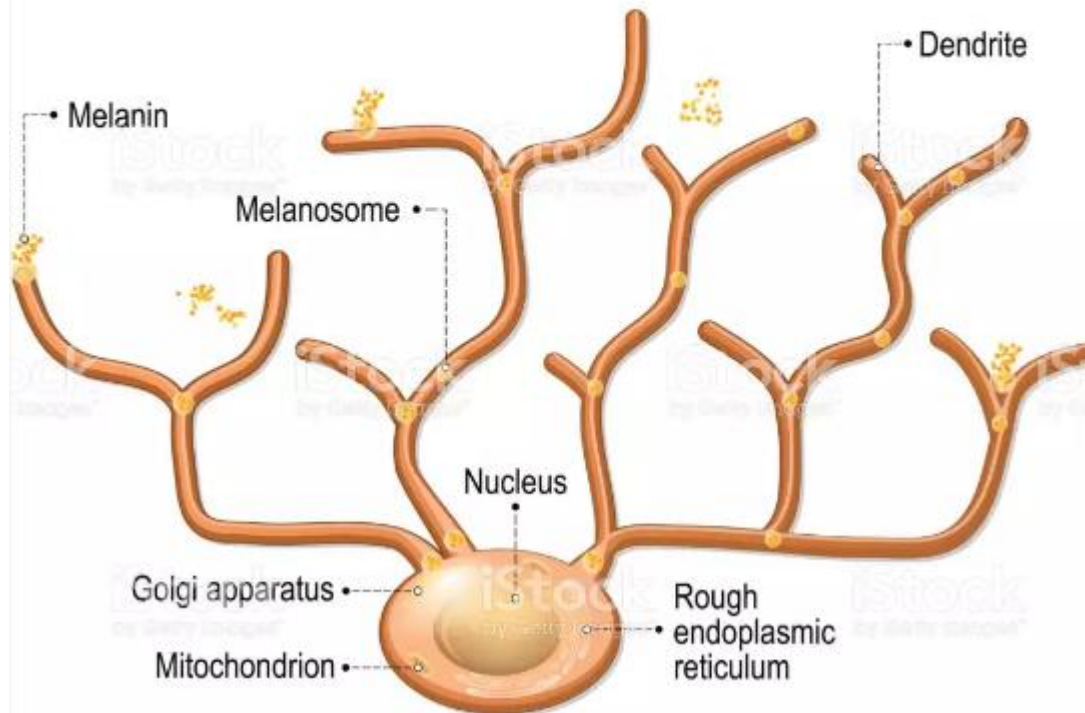


Figure 2 : Mélanocyte [8]

On classe les pigments mélaniques en deux groupes :

- Ceux responsables des couleurs sombres, noir et brun, ou eumélanines,
- Ceux responsables des couleurs claires, du jaune pâle au rouge brillant, ou phéomélanines.

Les différents types de mélanine dérivent tous de la Dopa, synthétisée par une unité spécialisée du mélanocyte, le mélanosome. Ces mélanosomes sont différents selon le type de pigment (eumélanique ou phéomélanique), et selon la race du sujet (caucasienne ou noire).

En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes.

La pigmentation constitutive de la peau s'oppose à la pigmentation « facultative » communément appelée bronzage qui apparaît après irradiation par les ultraviolets. Par convention, on distingue 6 phototypes cutanés en fonction de la pigmentation constitutive et facultative de la peau (tableau 1).







PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL
1 	<ul style="list-style-type: none"> Peau très blanche Cheveux roux ou blonds Yeux bleus/verts Souvent des taches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil systématiques Ne bronze jamais, rougit toujours
2 	<ul style="list-style-type: none"> Peau claire Cheveux blonds/roux à châains Yeux clairs à bruns Parfois apparition de taches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil fréquents Bronze à peine ou très lentement
3 	<ul style="list-style-type: none"> Peau intermédiaire Cheveux châains à bruns Yeux bruns 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil occasionnels Bronze graduellement
4 	<ul style="list-style-type: none"> Peau mate Cheveux bruns/noirs Yeux bruns/noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses Bronze bien
5 	<ul style="list-style-type: none"> Peau brun foncé Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil rares Bronze beaucoup
6 	<ul style="list-style-type: none"> Peau noire Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil très exceptionnels

Tableau 1 : Les phototypes cutanés [9]

I.1.3. Les cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Leur densité varie de 200 à 1 000 cellules/mm² selon leur localisation anatomique. Ce sont des macrophages du système immunitaire, localisés dans l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi. 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+ .elles ont un rôle dans le système immunitaire cutané (hypersensibilité de contact).

I.1.4. Les cellules de Merckel.

Leur origine est toujours controversée : soit issues de la crête neurale, soit du système APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), soit dérivées d'une cellule germinale épidermique, capable de se différencier en cellule neuroendocrine ou en kératinocyte.

Elles sont situées dans la couche basale de l'épiderme et dans la gaine pileaire externe de certains follicules pileux.

Elles sont également présentes au niveau des muqueuses labiales, gingivales et palatines. Elles sont étroitement associées à une terminaison nerveuse amyélinique. Ce complexe jouerait un rôle de mécanorécepteur.

I.2 Le derme :

D'origine mésenchymateuse, le derme représente la structure de soutien, de vascularisation et d'innervation de l'épiderme. Il est composé de cellules, les fibroblastes, séparées les unes des autres par un tissu conjonctif, composé par différents types de macromolécules. Les fibroblastes sont des cellules différenciées dans la synthèse de la matrice extra-cellulaire, ou du tissu conjonctif. Cette matrice extra-cellulaire est composée de fibres de collagène, d'élastine, de glycoprotéoglycanes, et de glycoprotéines de structure (fibronectines et laminine). L'épaisseur du derme varie de 1 à 4 mm selon les localisations. (Figure3)

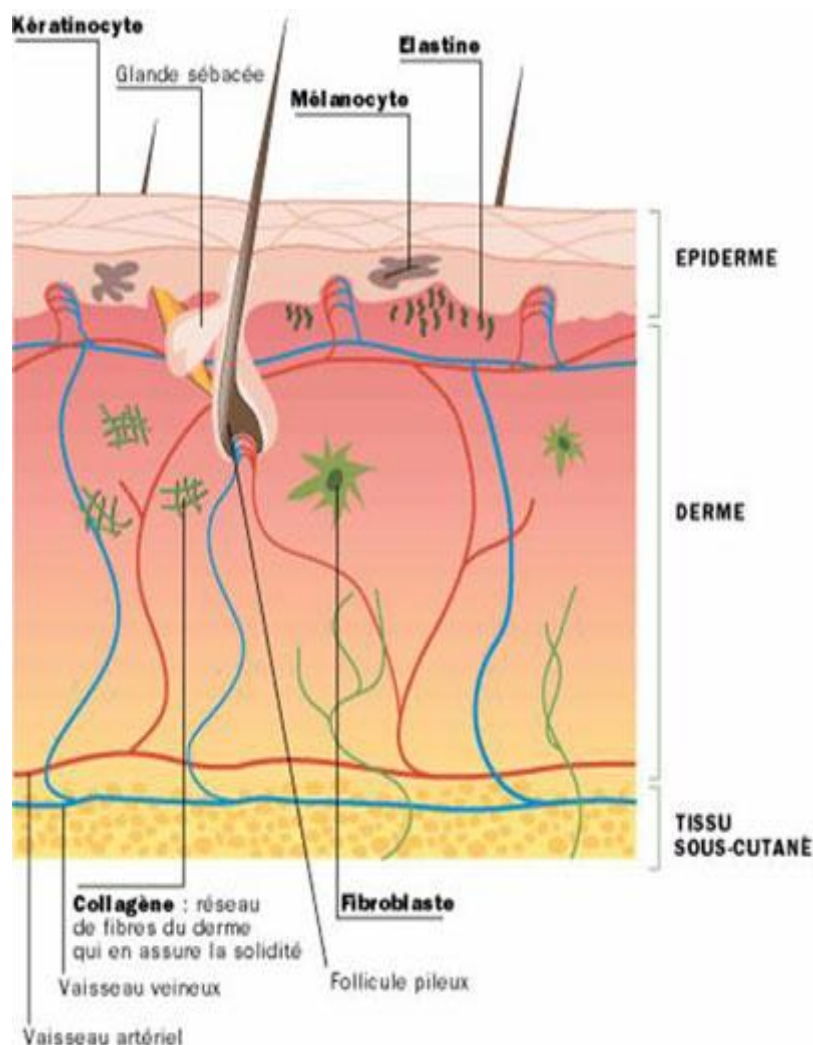


Figure -3- le derme [10]

On distingue 2 zones au niveau du derme :

- Le derme papillaire ou superficiel, dont les papilles en doigt de gant alternent avec les bourgeons et les prolongements inter-papillaires de l'épiderme. Cette région est comprise entre la jonction dermo-épidermique et le plexus horizontal artérioveineux sous papillaire. Les fibroblastes du derme papillaire sont de taille plus importante que ceux du derme profond, avec un réticulum endoplasmique plus développé, ce qui témoigne d'une synthèse protéique accrue. La matrice extracellulaire est composée à ce niveau, en majeure partie, par du collagène de type III et IV, agencé en réseau lâche. Le collagène de type I est présent au niveau de la jonction dermo-épidermique. Le tissu élastique est principalement arrangé

perpendiculairement à la jonction, et les fibres élastiques matures sont généralement absentes.

- Le derme réticulaire ou profond, dont la limite avec l'hypoderme reste floue. Il contient des fibroblastes plus aplatis et moins nombreux, avec quelques îlots d'adipocytes en profondeur. Ces adipocytes possèdent un cytoplasme fin et un noyau aplati, refoulé en périphérie. La matrice extra-cellulaire, à ce niveau, est composée principalement de fibre collagène de type I, étroitement liées entre elles. (Figure 4)

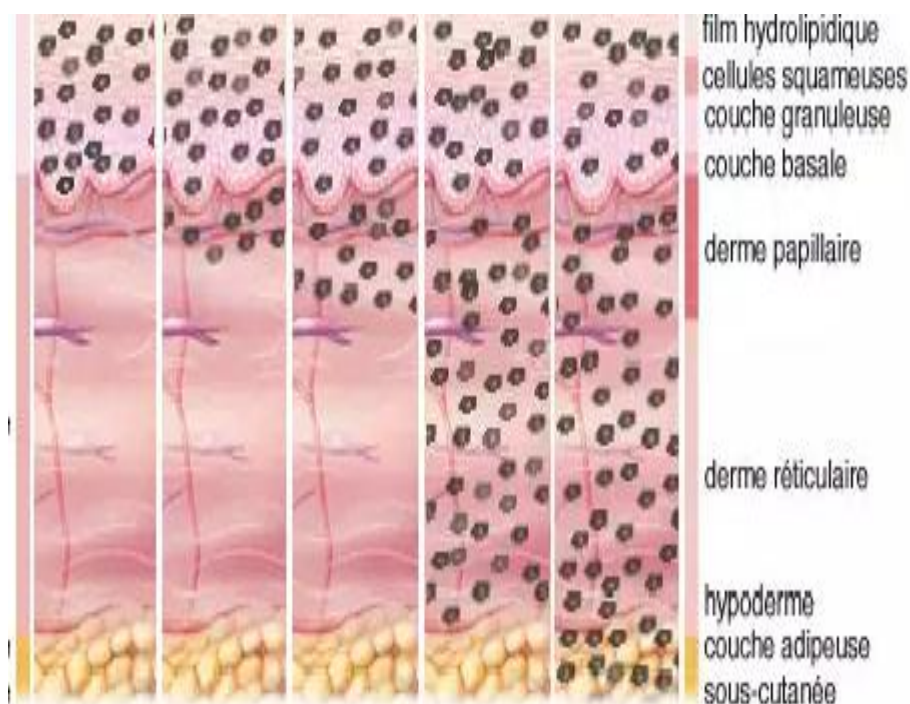


Figure 4 : Le derme superficiel et le derme profond [11]

I.3. L'hypoderme :

Il sépare le derme des tissus sous-jacents. Il est sous forme de lobules remplis d'adipocytes, délimités par des septas ou des cloisons formées de collagène et d'élastine et parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme. Il contient le tissu adipeux.

L'hypoderme contient également des glandes sudorales et les racines des follicules pileux retrouvées également au niveau du derme profond.

I.4 La vascularisation du derme et de l'hypoderme : [Figure 5]

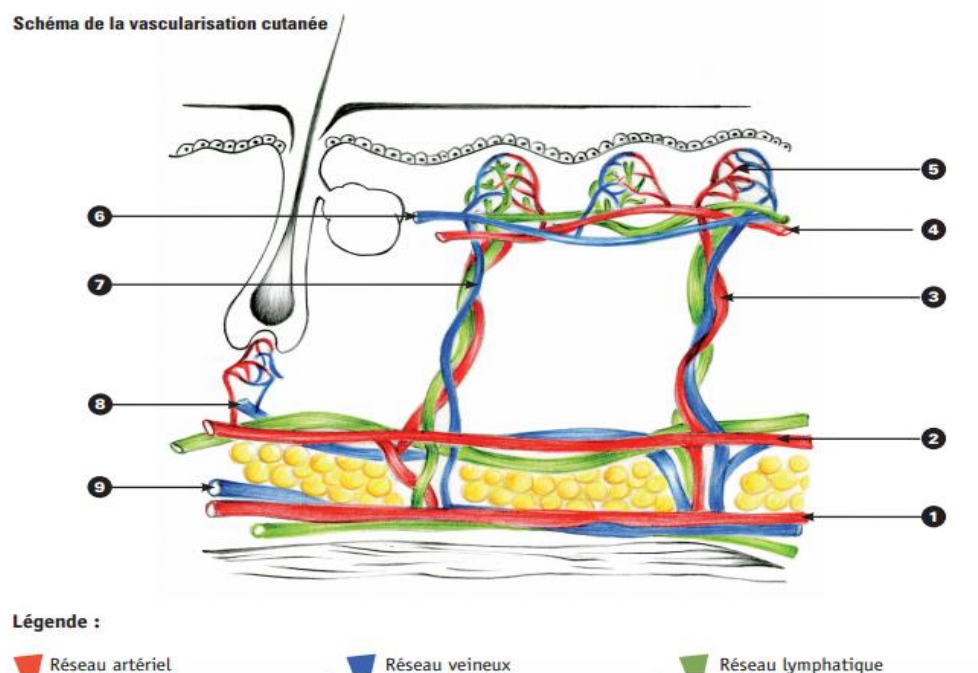


Figure 5- La vascularisation cutanée : [4]

1- artères sous cutanées 2- plexus artériel dermique profond 3- artérioles
4- plexus artériel dermique papillaire 5- capillaires 6- plexus veineux dermique papillaire 7- veinules 8- plexus veineux dermique profond 9- veines sous cutanées .

a- Vascularisation sanguine : [Figure 5 - 6]

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette contraction peut aboutir à un phénomène équivalent à un phénomène de Raynaud.

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules. Il existe 3 niveaux de réseaux. Un niveau hypodermique, un niveau dermique et un troisième situé au niveau de la jonction derme papillaire derme réticulaire.

A la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles qui abandonnent des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire.

De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux. [figure 6]

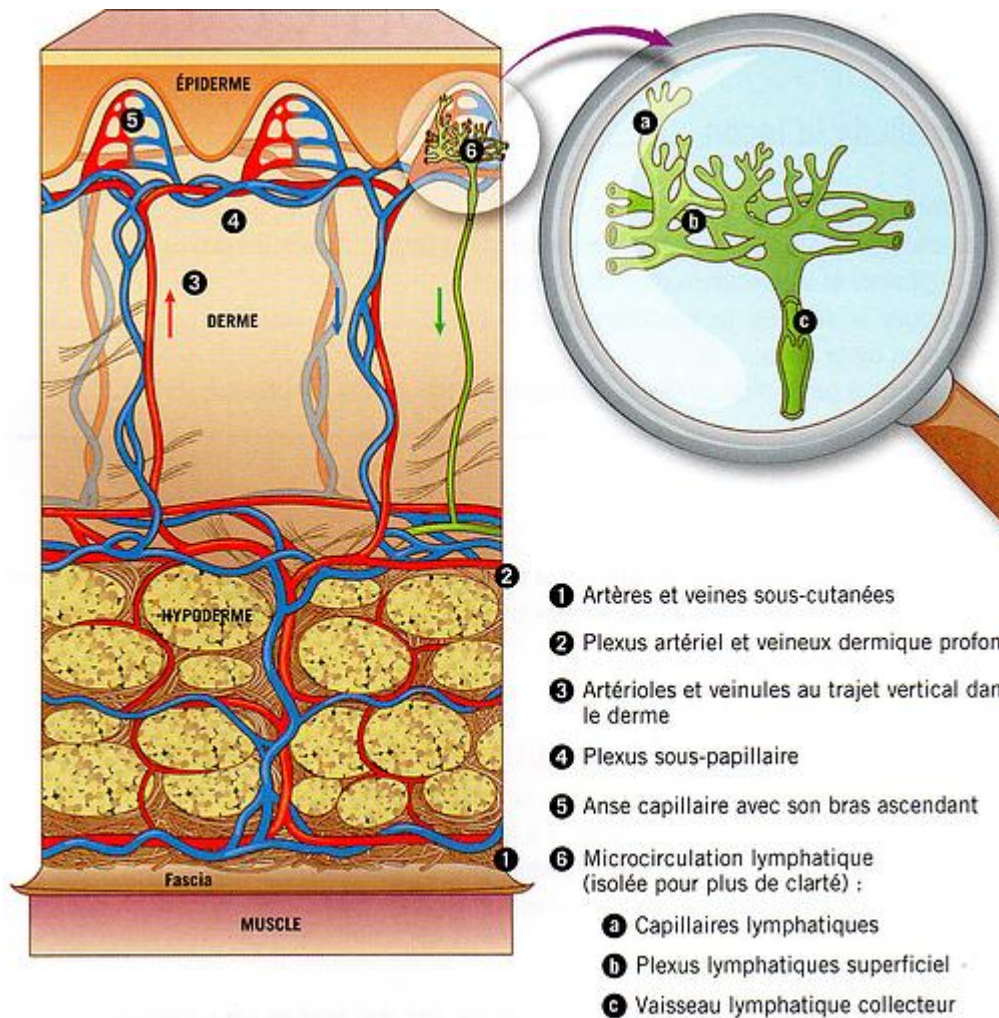


Figure -6- : Vascularisation cutanée[12]

Les capillaires constituent, entre artérioles et veinules, un véritable réseau complexe appelé lit capillaire. Celui-ci présente des anastomoses artério-veineuses qui sont de véritables courts-circuits permettant au sang de passer directement de l'artériole à la veinule sans emprunter le circuit capillaire grâce à un système de sphincters pré capillaires. Les anastomoses artério-veineuses sont abondantes au niveau de la peau du nez, des oreilles, de la paume des mains et de la plante des pieds, des doigts, et du lit de l'ongle. Elles jouent un rôle dans la thermorégulation en permettant l'augmentation du débit sanguin cutané donc l'accroissement de la déperdition de calories au niveau de la surface cutanée.

Le débit sanguin cutané global est de 0.5 l/mn au repos, de 0.9 l/mn lors d'un exercice modéré et peut atteindre 7 l/mn lors d'un exercice intense et des températures élevées.[figure7]

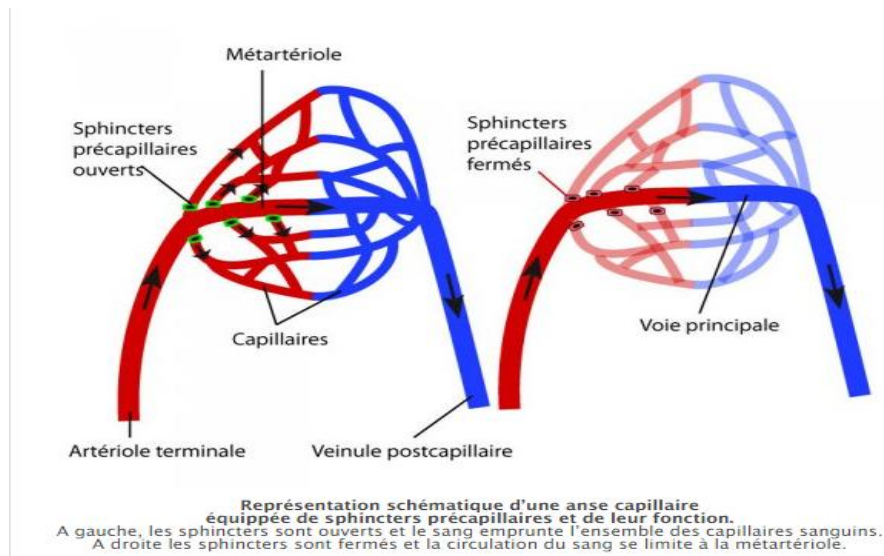


Figure -7- : Anse capillaire[4]

b-Vascularisation lymphatique :[Figure 6]

Le système lymphatique est constitué par un réseau de vaisseaux à sens unique permettant le retour de liquide interstitiel vers le sang. Dans la peau, les capillaires lymphatiques naissent par une anse borgne (en cul-de-sac) au sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux pour converger et former des canaux collecteurs qui par confluences successives aboutissent aux canaux lymphatiques principaux qui débouchent dans les grosses veines à la base du cou, près de l'oreillette droite.

Les parois des capillaires lymphatiques sont constituées de cellules endothéliales qui se chevauchent légèrement formant des valves dont les bords ne sont pas fixés aux structures tissulaires voisines. Ces valves sont ouvertes sous la pression du liquide interstitiel qui pénètre alors dans les capillaires lymphatiques. En

entrant dans ces derniers, le liquide interstitiel prend le nom de lymphe. L'entrée du liquide interstitiel induit une augmentation de la pression dans le vaisseau et déclenche la fermeture des valves empêchant la fuite de la lymphe. L'orifice des valves lymphatiques est beaucoup plus grand que celui des pores des capillaires sanguins et permet le passage de grosses molécules, telles que des protéines plasmatiques qui auraient fui des capillaires sanguins.

La progression de la lymphe dans les vaisseaux lymphatiques est due à plusieurs mécanismes.

En premier lieu, il y a des cellules musculaires lisses autour des vaisseaux lymphatiques qui se contractent spontanément quand le vaisseau est distendu par la lymphe. De plus, dans certaines régions du corps, en particulier les membres, la contraction musculaire provoque un écrasement des vaisseaux. Enfin, les canaux lymphatiques sont équipés de valves anti-reflux qui font que la lymphe poussée par les deux mécanismes précédemment cités peut seulement avancer dans une seule direction vers les grosses veines. [figure 8]

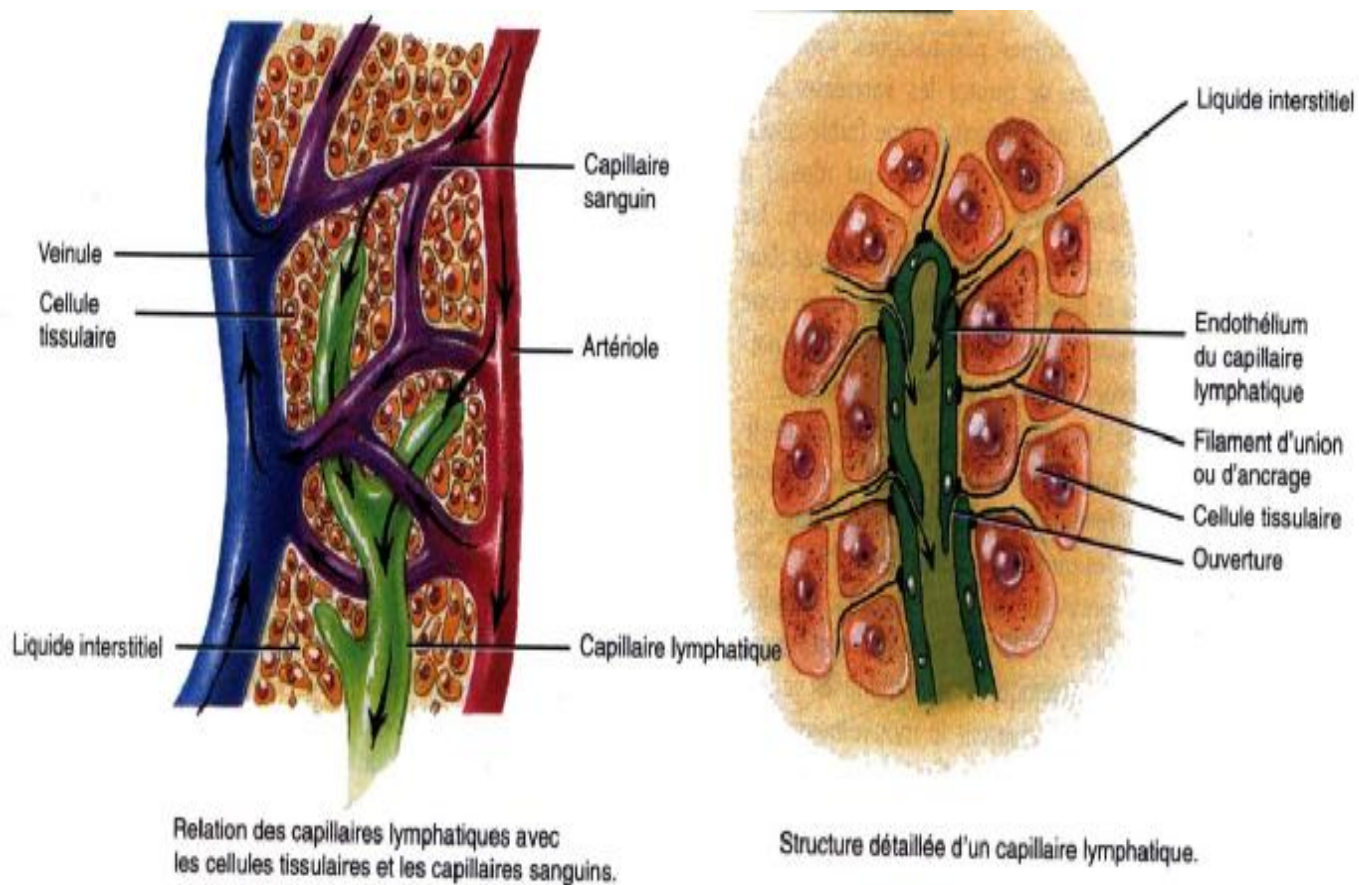


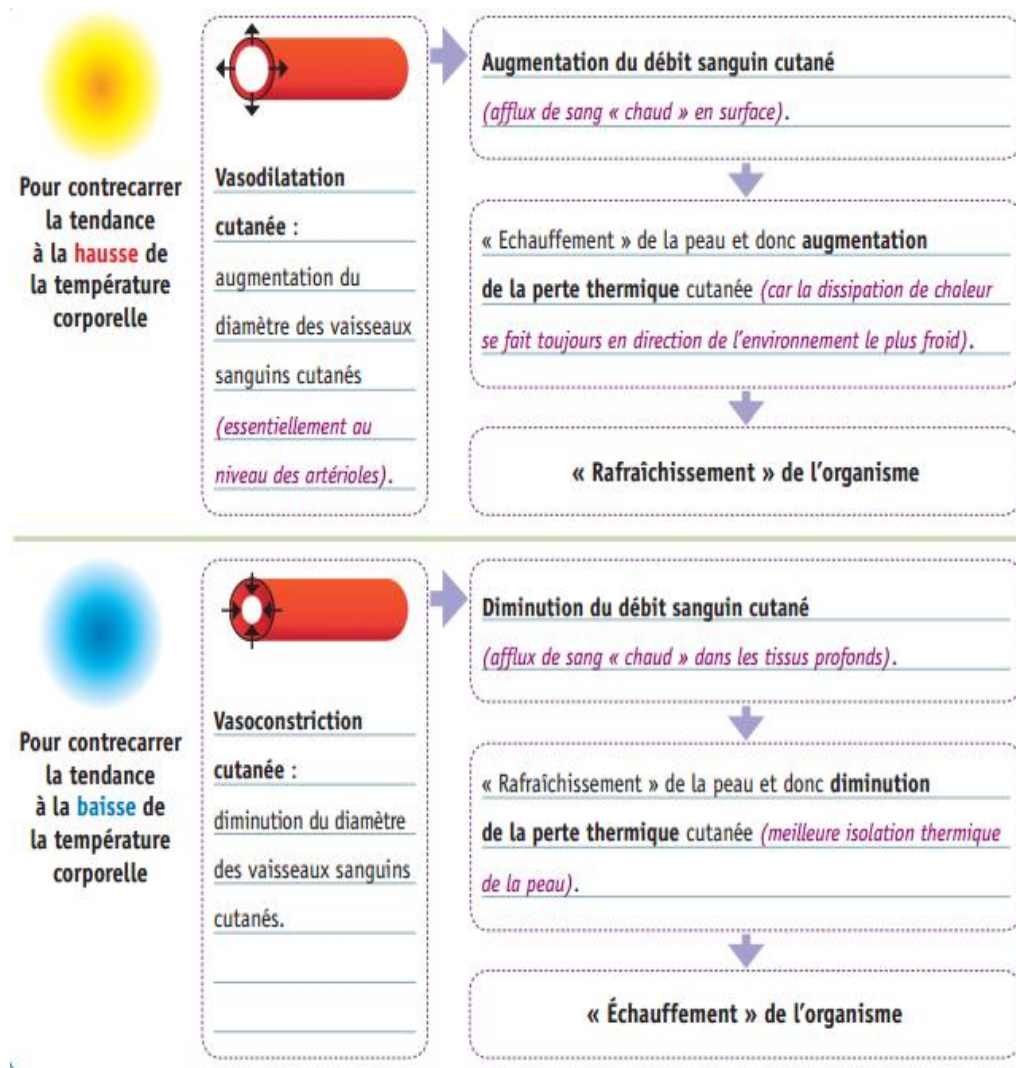
Figure 8 : les lymphatiques cutanées [13]

c- Rôles de la circulation sanguine cutanée :

Thermorégulation :

Quelles que soient les conditions environnementales, la température interne de l'organisme doit constamment se situer au plus proche de 37°C : des variations de cette valeur (en plus ou en moins) entraîneraient une altération des réactions biochimiques et seraient alors préjudiciables au fonctionnement de l'organisme. Le maintien vital de cette température est possible grâce à un ensemble de réactions dites de thermorégulation. Le réseau sanguin y participe au moyen de réponses vasomotrices consistant à augmenter ou à diminuer le débit dans les vaisseaux sanguins cutanés.

2 Situations :



Apport nutritionnel :

Transport du dioxygène et des éléments nutritifs (notamment l'eau) aux différentes structures cutanées.

Collecte et transport des déchets :

Collecte du CO₂ et des autres déchets métaboliques pour acheminement vers les organes épurateurs (reins, poumons).

Défense immunitaire :

Transport des leucocytes (cellules immunitaires) vers les différents sites d'infection.

d-Fonctions du système lymphatique :

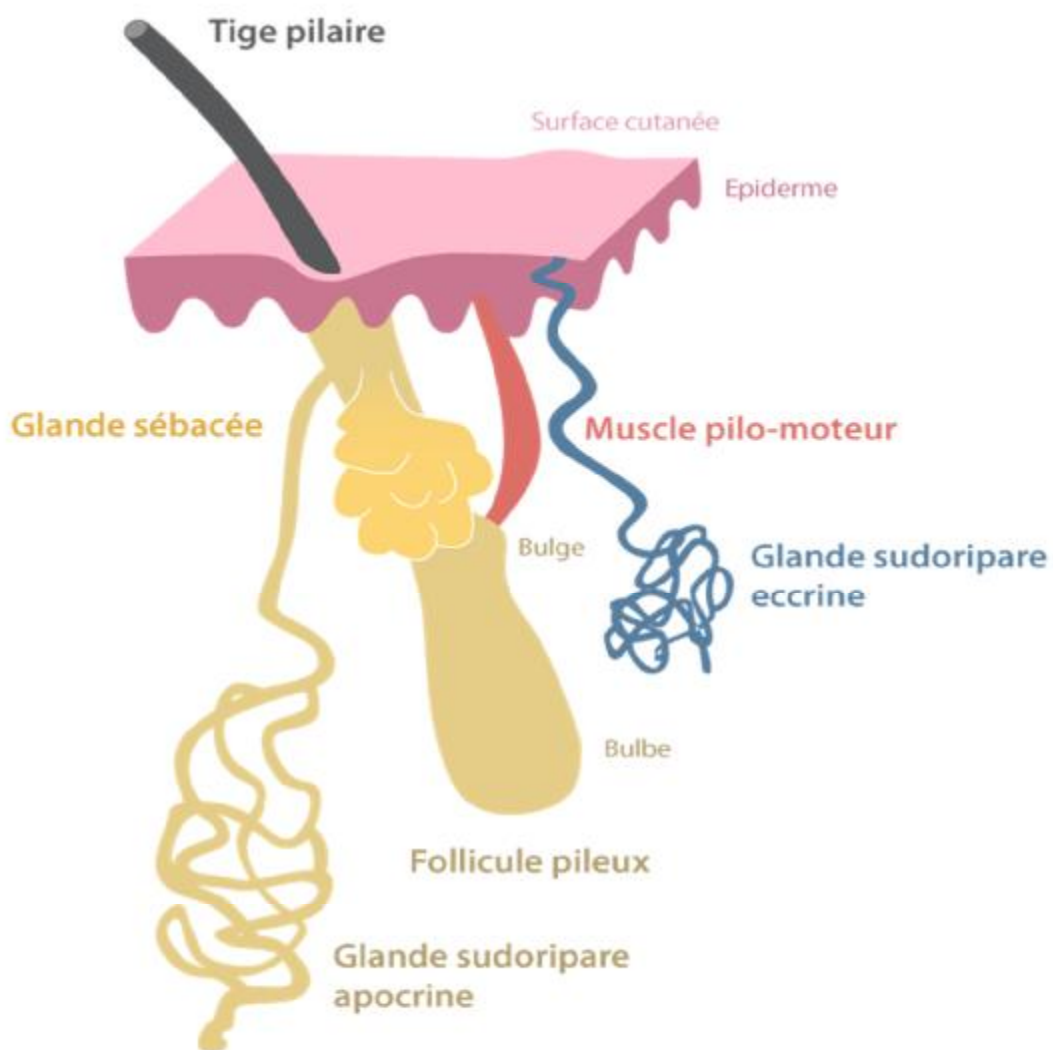
Le système lymphatique joue un rôle primordial dans la régulation de la pression du liquide interstitiel. Dans des conditions normales, il sort un peu plus de liquide interstitiel hors des capillaires qu'il n'en ait réabsorbé par ceux-ci. L'excédent de liquide filtré est récupéré par le système lymphatique.

Au cours d'une journée, 50% des protéines circulantes s'échappent des vaisseaux sanguins sans pouvoir être récupérées par ceux-ci. Elles sont recaptées au niveau des vaisseaux lymphatiques. Le système lymphatique permet également de nettoyer la peau des cellules, protéines et produits de dégradation.

Enfin, le système lymphatique joue un rôle dans la défense de l'organisme. La lymphe traverse les ganglions lymphatiques qui sont la zone de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires en présence d'un antigène. La lymphe va transporter des antigènes et des cellules présentatrices d'antigène (cellules de Langerhans et cellules dendritiques dermiques, par exemple) de la peau jusqu'aux cellules immunitaires du ganglion et participer par cela au déclenchement des réponses immunitaires.

II. LES ANNEXES DE LA PEAU.

Les annexes cutanés 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 .[Figure 14]



Les annexes cutanées

Figure -9- : Annexes cutanées [14]

II.1. Follicule pileux et poil :

Chez les homéothermes, la fonction principale des poils est la régulation thermique.

Les autres fonctions sont représentées par la protection contre les éléments extérieurs, la dissémination des phéromones, et la participation aux caractères sexuels secondaires. Chez l'homme, les cheveux et les poils jouent un rôle majeur, socialement et sexuellement. Le follicule pileux se développe grâce à une interaction entre le derme et l'épiderme. [Figure 10]

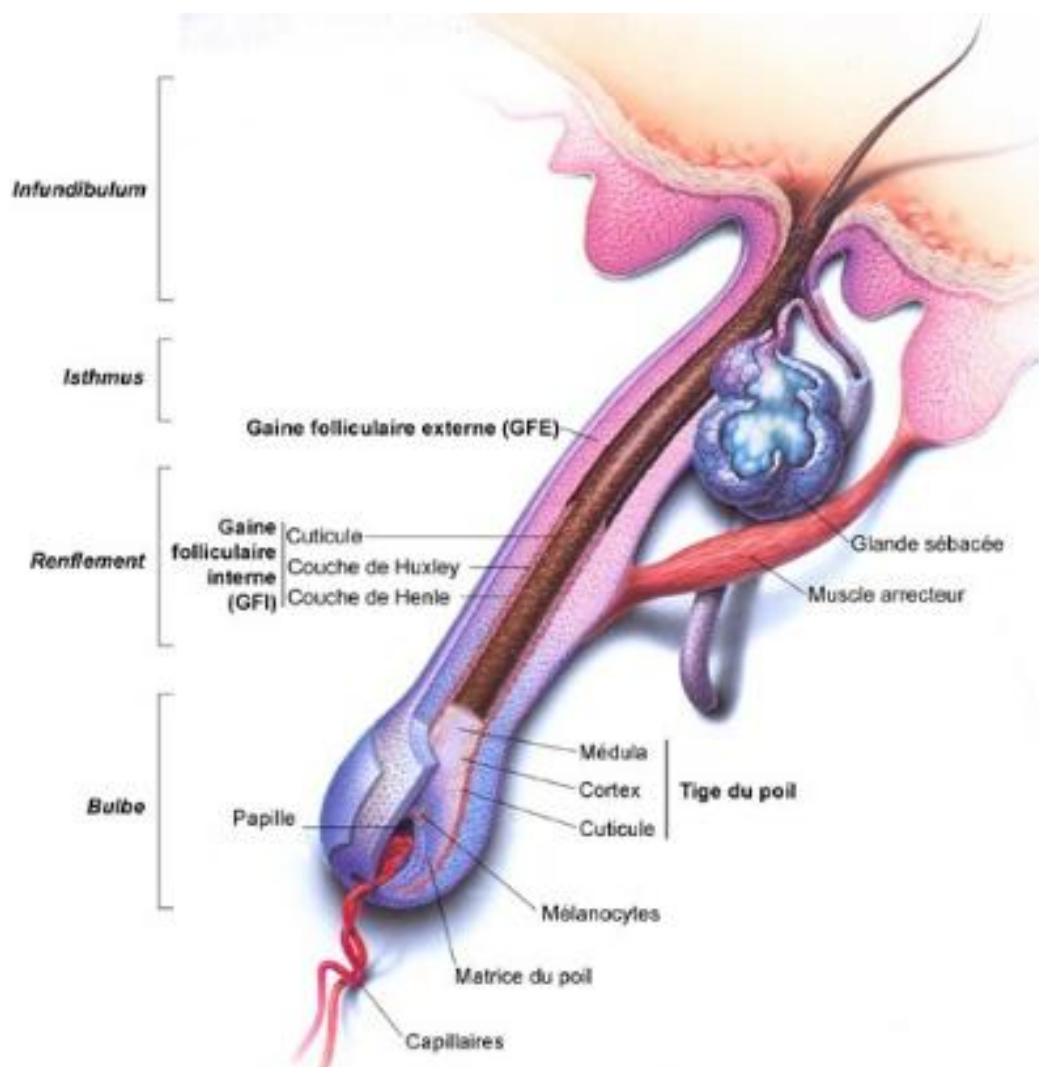


Figure- 10- le poil[15]

Il est constitué de 3 parties principales:

Le bulbe, partie renflée, la plus profonde, comprend la matrice pileuse creusée par la papille ovoïde, faite d'un tissu conjonctif richement vascularisé. Il est constitué d'une partie profonde où se font les mitoses, d'une partie intermédiaire contenant de nombreux mélanocytes, et d'une partie superficielle où débute la kératinisation. Le bulbe se termine au niveau de l'insertion du muscle arrecteur du poil. L'isthme, partie comprise entre l'insertion du muscle pilo-arrecteur, et l'abouchement de la glande sébacée annexée au poil. Il est constitué de plusieurs gaines. La gaine folliculaire externe ou trichilemme, est faite de plusieurs assises de cellules claires, riches en glycogène. Elle est entourée par du tissu conjonctif très vascularisé. Cette gaine folliculaire externe diminue d'épaisseur à mesure que l'on approche du bulbe. Cette couche est kératogène, et la kératinisation se fait sans l'intermédiaire de la kératohyaline, produisant une kératine compacte, dense, non lamellaire, ou kératine trichemmale. Au-dessus de l'abouchement de la glande sébacée, la gaine folliculaire externe prend l'aspect d'un épithélium malpighien banal avec une couche contenant de la kératohyaline. La gaine folliculaire interne contient 3 couches cellulaires : la couche de Henlé, la couche de Huxley, et la cuticule de la gaine interne. Ces 3 couches s'aplatissent pour ne former qu'une couche hyaline au niveau de l'isthme.

La partie superficielle ou infundibulum pileuse, est la partie qui reste inchangée durant le cycle pileux, et qui prend le nom d'acrotrichium dans sa traversée intra-épidermique. Le follicule pileux s'ouvre à la surface de l'épiderme par l'ostium folliculaire.

Les follicules pileux sont distribués sur toute la surface de la peau en nombre variable, à l'exception de certaines régions qui en sont totalement dépourvues: paumes des mains, plantes des pieds, faces latérales des doigts et des orteils, gland et prépuce, petites lèvres et face interne des grandes lèvres [figure 11].

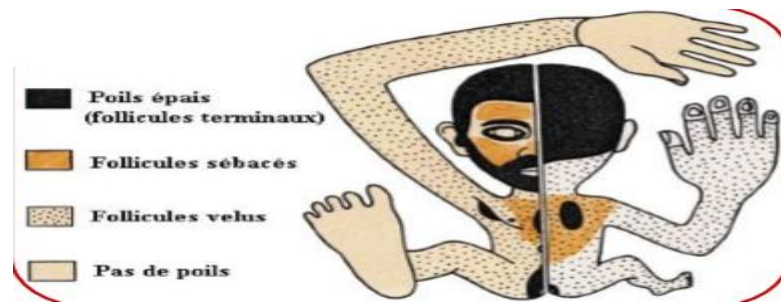


Figure - 11- Répartition des poils dans le corps [3]

Selon l'importance relative des poils et des glandes sébacées et la zone où s'abouchent ces dernières, on distingue trois types de follicules :

- Les follicules dits "terminaux" sont les follicules des régions pubiennes et axillaires, des cheveux et chez l'homme de la barbe. Ils ont des poils raides, épais et longs occupant toute la largeur de l'infundibulum, une glande sébacée toujours rudimentaire et sont profondément implantés dans la peau, jusqu'à l'hypoderme. Les follicules "velus" sont les plus nombreux. Ce sont des follicules miniatures n'élaborant en général que des duvets chez la femme et des poils plus épais et plus longs chez l'homme. Leurs glandes sébacées bien développées, sont les principaux producteurs de sébum de la peau.

- Les follicules dits "sébacés", 5 fois moins abondants que les précédents, sont présents sur le visage et le haut du tronc. Ils sont caractérisés par un infundibulum très profond, traversé par un petit poil insignifiant. Les glandes sébacées nombreuses, larges, s'abouchent à la partie basse de l'entonnoir folliculaire.

La formation des poils n'est pas continue dans le temps. Périodiquement, les follicules terminaux passent par une période de repos pendant laquelle la vieille tige pileuse s'élimine pour laisser place au poil qui repousse. Ce cycle évolutif est appelé cycle pileux (schéma 12) et comporte 3 phases de durée très inégales :

- A la phase anagène (de croissance), le follicule est profond et a une activité kératogène permanente qui dure 2 à 3 ans chez l'homme et 6 à 8 ans chez la femme. Pendant cette phase, le poil ne fait que s'allonger (0,2 à 0,5 mm/j).

- La phase catagène est courte, 3 semaines en moyenne; l'activité mitotique de la matrice cesse et la partie profonde du follicule semble se résorber jusqu'à la hauteur du bulbe, laissant derrière une petite traînée de cellules matricielles et de fibroblastes de la papille.

- La phase télogène (de repos) dure de 3 à 6 mois. Le poil n'a plus aucune zone kératogène et il est resté collé par son extrémité massuée dans le sac folliculaire atrophié, réduit au reste de sa gaine externe. Puis un nouveau follicule anagène va se reformer et le poil télogène tombe définitivement.

Le cycle pileaire est étudié par l'examen des cheveux prélevé par arrachement; c'est le trichogramme. Normalement, 85 à 90% des cheveux sont en phase anagène, 0 à 1% en phase télogène.

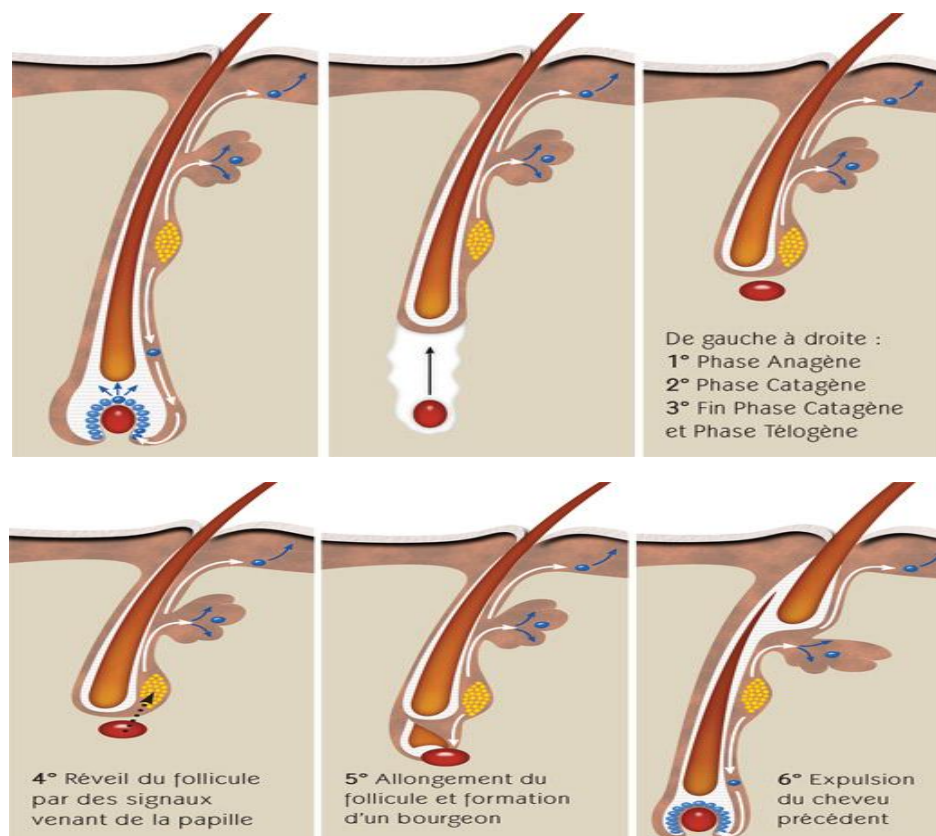


Figure-12- cycle du poil [16]

Le muscle arrecteur du poil est un muscle lisse. Il longe obliquement la face externe de la glande sébacée, tendu entre la partie inférieure du follicule pileux et la jonction dermo-épidermique. La contraction du muscle arrecteur, sous la dépendance du système nerveux autonome, provoque une saillie du poil qui se verticalise, phénomène connu sous la forme d'une horripilation.

II.2. Les glandes sébacées : [Figure13]

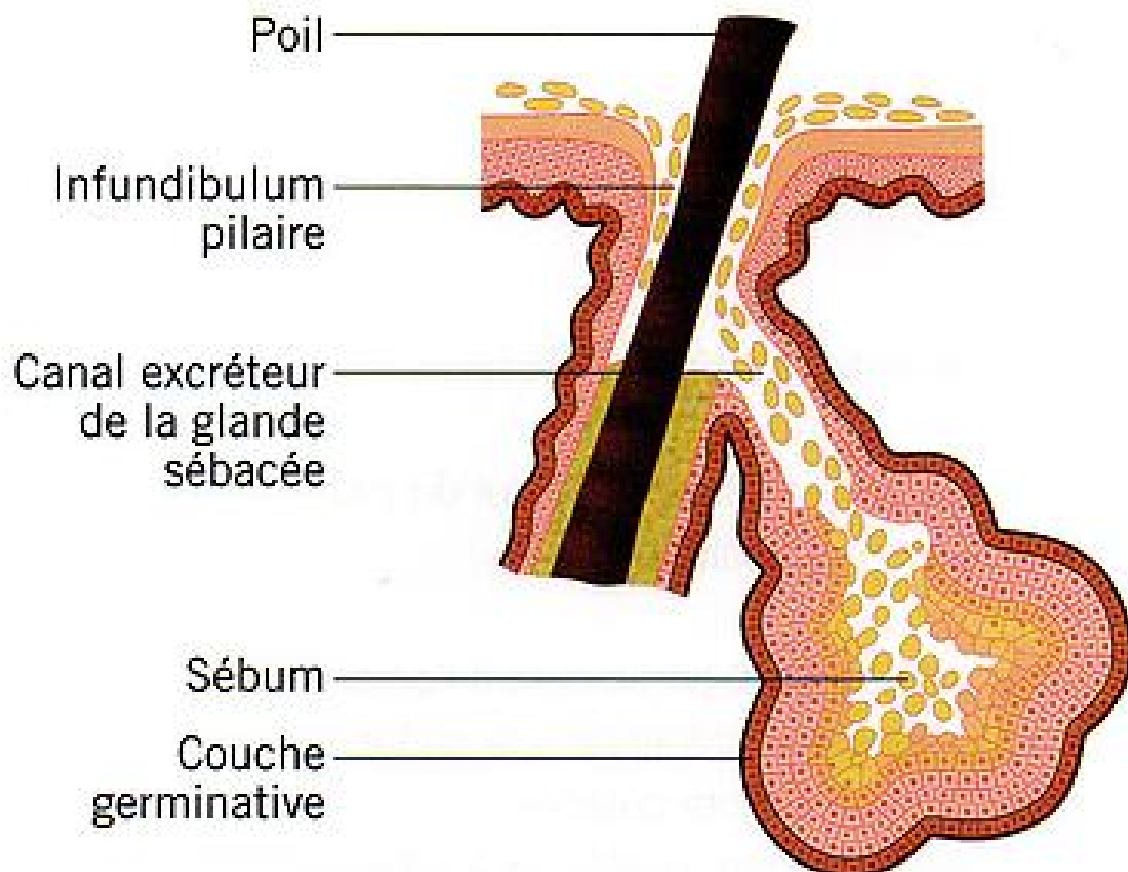


Figure -13- : Glande sébacée [12]

Elles sont présentes sur toute la peau, à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Elles sont en général annexées aux poils, et se développent surtout après la puberté. Elles peuvent être rencontrées comme des structures indépendantes au niveau de régions particulières de la peau : La plaque aréolo-mamelonnaire, les petites lèvres, et la partie interne du prépuce. On les appelle alors « grains de Fordyce ». Les glandes sébacées sont très nombreuses sur la face et le cuir chevelu, avec 400 à 900 glandes par mm². En raison de l'imprégnation hormonale maternelle, ces glandes sont très développées à la naissance. Une atrophie apparaît après les premiers mois de la vie, jusqu'à ce que les androgènes de la puberté stimulent leur développement. Elles ont un aspect en grappe, réunies par un canal excréteur commun, bordé par un épithélium stratifié. Les grappes sont formées de cellules très claires avec un petit noyau foncé, cerné d'une membrane basale, identique à celle de la jonction dermo-épidermique. Ces cellules se chargent en gouttelettes lipidiques lors de leur maturation (cholestérol estérifié, squalènes, phospholipides et triglycérides). Elles s'abouchent au follicule pileux, qu'il contienne ou non un poil. La sécrétion holocrine est due à la décomposition des débris cellulaires, et les gouttelettes lipidiques sont dégradées en sébum, lubrifiant cutané.

Il existe deux types particuliers de glandes sébacées, situées au niveau des paupières : La glande de Zeiss, située sur la lèvre antérieure du bord libre ciliaire (pathologie : orgelet), et la glande de Meibomius, glande tarsienne, située sur la lèvre postérieure du bord libre ciliaire (pathologie : chalazion).

II.3. Les glandes sudorales.

Il en existe 2 types:

II.3.1. Glandes sudorales eccrines : [Figure 14]

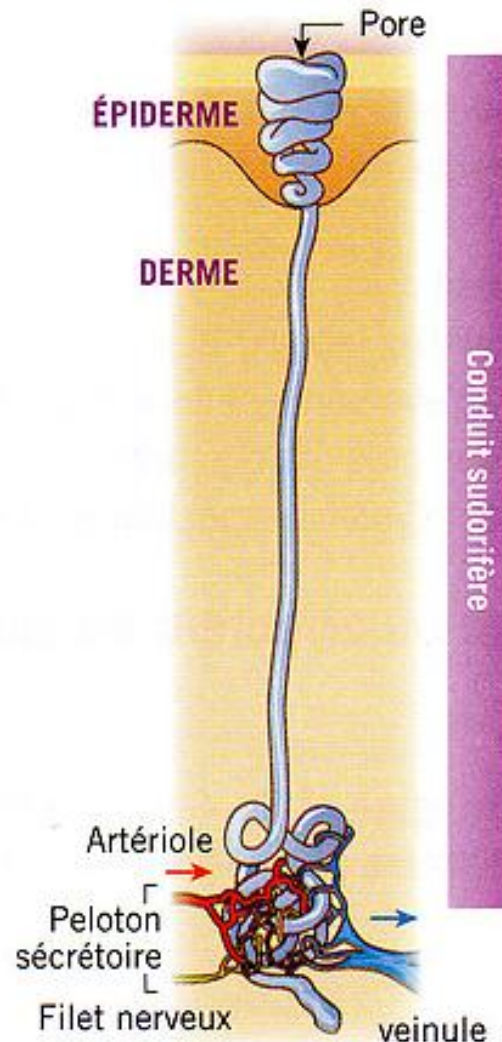


Figure - 14- : glande sudorale eccrine [12]

Les glandes sudorales eccrines sont ubiquitaires à la surface de la peau, à l'exception du gland, de la partie interne du prépuce, du lit unguéal, et du vermillon des lèvres. Ces glandes sont plus abondantes au niveau des régions axillaires, palmaires et plantaires, où on en dénombre environ 600 par mm². Elles sont peu nombreuses dans le dos (60 par mm²). La totalité du corps humain contient de 2 à 4 millions de glandes sudorales eccrines, ayant une capacité excrétoire de 10 litres par

jour. Après stimulation nerveuse sympathique, elles permettent une sécrétion mérocrine d'un plasma ultrafiltré. Elles contrôlent la température par la production de sueur, avec une réabsorption préférentielle du sodium par rapport à l'eau. Elles permettent aussi l'excrétion de métaux lourds, de molécules organiques, et de macromolécules.

Ce sont des glandes exocrines, dont la partie sécrétrice, ou peloton sudoripare, est enchâssé dans le derme profond et l'hypoderme. La portion sécrétrice est constituée d'une simple assise de cellules, épithéliales et myoépithéliales. Il existe 2 types de cellules sécrétrices: claires ou foncées.

- Les cellules claires sont grosses et s'élargissent à la base. Elles contiennent des granules faiblement colorés, remplis en majeure partie par du glycogène.

- A l'inverse, les cellules foncées s'élargissent vers la lumière et contiennent de nombreux granules basophiles (sialomucine composée de mucopolysaccharides neutres et non sulfatés). Le canal excréteur intradermique est constitué de 2 assises de cellules cuboïdales, fortement basophiles. La réabsorption préférentielle du sodium, ATP-dépendante, a lieu au niveau de la portion intradermique du canal. La portion intra-épidermique du canal s'enroule en spirale jusqu'à la surface, et est bordée d'une assise de cellules lumineuses, puis de 2 ou 3 assises de cellules périphériques. Par la contraction de leurs longues fibrilles, les cellules myoépithéliales aident à la sécrétion eccrine.

La sueur eccrine est composée d'eau, d'électrolytes, de macromolécules, d'enzymes, et de substances inorganiques. On y trouve des lactates, de l'urée, de l'ammoniaque, ainsi que des acides aminés (sérine, ornithine, citrulline, acide aspartique). Les électrolytes et métaux lourds détectés dans la sueur humaine, sont : le sodium, le chlore, le calcium, l'iode, le zinc, des phosphates, des sulfates, le cobalt, le mercure, le molybdène et l'étain. Les macromolécules et substances organiques

identifiées dans cet ultrafiltrat incluent l'albumine, des γ -globulines, de l'histamine, de la kallikréine et des prostaglandines. La production et la sécrétion de sueur dépendent de la densité glandulaire, du statut d'hydratation, et de la température corporelle.

II .3.2. Glandes sudorales apocrines :

Ces glandes sudorales sont anatomiquement et embryologiquement annexées aux glandes sébacées et aux poils. Elles sont particulièrement abondantes au niveau des zones ano-génitopérinéales, inguinales, axillaires et mamelonnaires. Elles existent en petit nombre sur le cuir chevelu, le visage, les faces antérieures et postérieures du tronc. Elles participent à la sécrétion de sueur et de phéromones. Les glandes apocrines ont une structure similaire aux glandes eccrines. Elles sont différentes par le plus grand diamètre de la lumière, et par le caractère éosinophile de leur assise bordante. Le tube excréteur ne s'abouche pas directement à la surface de l'épiderme, mais s'ouvre dans un follicule pilo-sébacé. [figure 15]

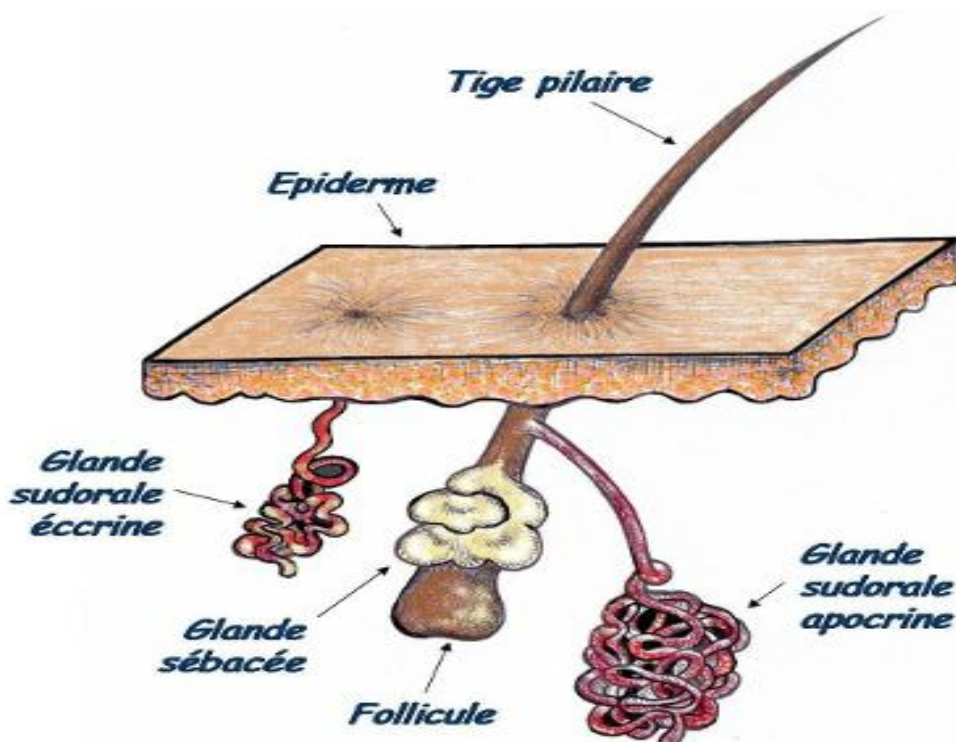


Figure- 15- glande sudorale apocrine[17]

B-PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

Les fonctions de la peau sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique.

. Maintien de la température corporelle :

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit.

. Barrière de protection du milieu extérieur :

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes. Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur. La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes. Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation.

. Organe sensoriel

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur.

La peau possède différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs qui réagissent en fonction de stimuli différents et renvoient des informations interprétables par le cerveau :

- des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques .
- des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique ;
- des terminaisons nerveuses libres ;
- des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel ;
- des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de ruffini.

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme ; les terminaisons nerveuses libres pénètrent dans l'épiderme.

Elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (chaud et froid répartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 40 ° ou inférieure à 20 °. Ils ne sont pas sensibles en général aux stimuli des mécanorécepteurs.

Organe immunitaire

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans mentionnées plus haut sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.

Organes de vascularisation

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette contraction peut aboutir à un phénomène équivalent à un phénomène de Raynaud. L'épiderme, par contre, n'est pas vascularisé, il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de vénules. Il existe 3 niveaux de réseaux. Un niveau hypodermique, un niveau dermique et un troisième situé au niveau de la jonction derme papillaire derme réticulaire. Les lymphatiques naissent par une anse borne du sommet de papilles dermiques et suivent le trajet des réseaux veineux. Il existe des anastomoses artérioveineux au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires. Elles

jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation. Curieusement, alors que les UV stimulent l'angiogenèse, le vieillissement, y compris photo-induit, s'accompagne d'une diminution des vaisseaux.

Organes de synthèse de substances essentielles à notre organisme

Les kératinocytes soumis aux UV participent à la synthèse de la vitamine D.

Organe modulant « la thymique »

Les kératinocytes produisent des endorphines sous l'action des UV qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver).

Organe de la relation sociale et de la communication :

La peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, un érythème brutal ou des cicatrices d'acné peuvent avoir des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même.

La peau reste l'organe le plus exposé et le plus étendu, c'est le premier moyen de contact entre les êtres humains.

C- HISTOIRE NATURELLE DE LA MÉTASTASE^[18]

Une métastase est une tumeur secondaire à un foyer cancéreux primitif, une fois formée son développement est alors autonome, indépendant de la tumeur initiale. Plusieurs étapes sont incriminées dans la formation de la métastase, c'est un phénomène complexe qui fait intervenir un ensemble de molécules, de facteurs, un milieu adéquat et un grand nombre d'altérations génétiques et immunitaires.

Plusieurs questions se posent : Comment et pourquoi une tumeur donne-t-elle naissance à des métastases ?

Par quels mécanismes se forment des métastases ?

Pourquoi la présence d'une cellule tumorale sur un site est nécessaire mais insuffisante pour que se crée une métastase ?

Voici quelques questions auxquelles nous allons essayer de répondre dans ce chapitre.

10 étapes sont indispensables pour que la cellule métastatique envahisse un organe cible [fig16] :

- .1. La formation de la tumeur primaire ;
- .2. La prolifération et l'angiogenèse ;
- .3. L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang
- .4. La préparation à la migration ;
- .5. Le transport ;
- .6. L'arrêt dans un organe ;
- .7. L'adhérence à la paroi vasculaire interne ;
- .8. La sortie du vaisseau ;
- .9. L'adaptation au micro-environnement : l'ancrage
- .10. La prolifération et l'angiogenèse qui signent l'installation de la métastase.

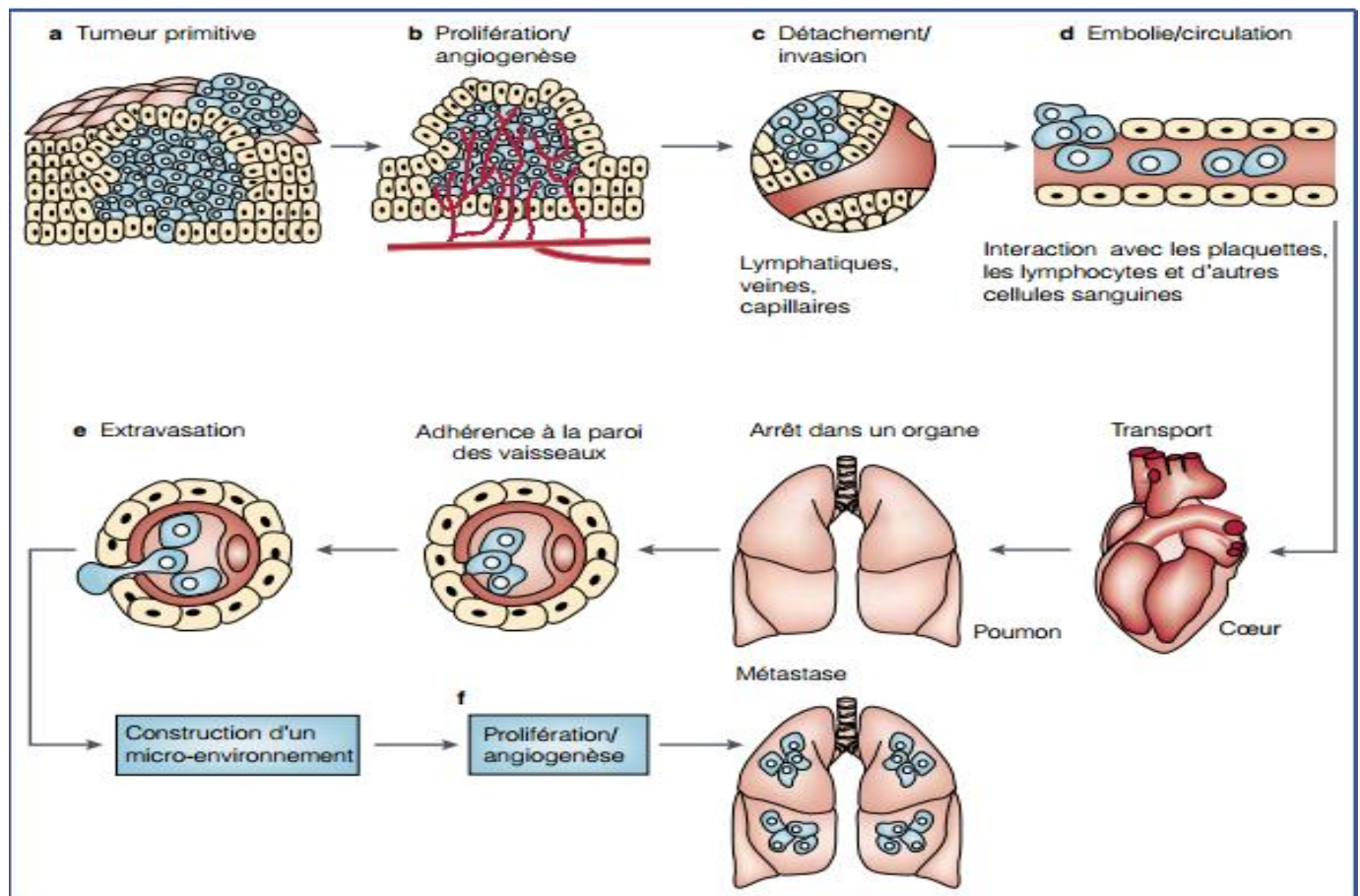


Figure -16- : Etapes de formation de la métastase [18]

.1. La formation de la tumeur primaire :

La formation de la tumeur primaire est dû au passage d'un état normal à un autre tumoral. Cette transformation est directement liée à la présence d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. C'est la somme de plusieurs altérations génétiques qui entraîne l'émergence d'une transformation maligne dans une cellule normale.

Normalement, les extrémités des chromosomes, les télomères, perdent une partie de leur longueur à chaque division cellulaire, de sorte que, lorsque ces télomères deviennent trop courts, la cellule meurt.

Si les télomères ne se raccourcissent pas lors de la division cellulaire, la cellule devient immortelle. En pratique, pour qu'une cellule s'engage dans ce processus de

transformation dérégulant l'homéostasie, il faut non seulement inhiber le raccourcissement des télomères, mais également perturber au moins deux voies de transduction liées au contrôle du cycle cellulaire, (l'une impliquant la protéine Rb, l'autre la protéine p53). La protéine Rb ralentit la réplication de l'ADN et la protéine p53 empêche la réplication de l'ADN endommagé; quand elles sont mutées ces deux protéines ne sont plus efficaces pour ces missions, les cellules perdent alors leurs deux gardiens de la réplication et échappent à l'apoptose. La cellule tumorale acquiert donc des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques. Morphologiquement, les changements sont évidents (cellules arrondies, noyau volumineux et plus réfringent...), et sur le plan fonctionnel de nombreuses anomalies apparaissent. En effet, la prolifération s'effectue en l'absence de facteurs de croissance, il existe donc une perte d'inhibition de contact qui définit l'homéostasie, cette perte d'inhibition amène donc à un enchevêtrement anarchique. De plus, les cellules tumorales perdent la nécessité d'un support d'ancrage pour vivre, cela permet aux cellules transformées de proliférer sans support, cette caractéristique est à l'origine de la capacité à disséminer et donc à métastaser. Ces notions fondamentales, ont été complétées et synthétisées par Hanahan et Weinberg qui ont défini 6 capacités acquises définissant la cellule tumorale.

Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération :

Par l'activation de proto-oncogènes la cellule qui devient tumorale peut perdre la nécessité d'avoir des signaux mitogènes pour proliférer. Ceci permet de comprendre le développement rapide et surtout anarchique de la tumeur primitive.

Insensibilité aux signaux antiprolifératifs :

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont de véritables gardiens de la normalité de la cellule. Parfois ces gènes peuvent être inactivés par mutation, ou peuvent avoir des délétions alléliques. Ce qui les rends alors inactifs, le blocage qu'ils sont censé

réaliser au niveau de la cellule tumorale ne s'effectue plus, la croissance peut alors continuer.

Acquisition d'une résistance à l'apoptose :

Cela peut être la conséquence d'une anomalie de gènes clef inducteurs de la mort cellulaire (p53) ou de l'expression dérégulée de gènes qui exercent un effet anti-apoptotique tels que BCL-2 ou encore la perte d'expression des antagonistes pro-apoptotiques tels que BAX.

Potentiel illimité de réplication :

Les cellules tumorales ne « vieillissent plus » et perdent la faculté d'arrêter leurs divisions pour entrer en sénescence. Les mécanismes moléculaires de ce phénomène qui correspond à l'immortalisation cellulaire mettent en jeu de nombreux acteurs (p53, Rb, p16INK4a, p14/p19ARF...) Le plus connu et probablement le plus important est la télomérase qui contrôle le maintien de l'intégrité des télomères.

Stimulation de l'angiogenèse :

À partir d'une certaine taille, la tumeur va rechercher des nutriments et de l'oxygène, pour se faire, elle constitue un réseau vasculaire (angiogenèse).

Pouvoir d'invasion et de dissémination (métastases) :

C'est cette propriété qui est à l'origine du pouvoir métastasant. Elle se développe par les modifications des propriétés d'adhésion des cellules entre elles et par l'inactivation des protéines participant à ces interactions (cadhérines et β -caténines), par l'expression d'enzymes protéasiques qui dégradent la matrice intercellulaire et permettent aux cellules de quitter la tumeur pour essaimer dans l'organisme. De plus, l'instabilité génomique joue, semble-t-il, un rôle essentiel car elle annihile progressivement les mécanismes de réparation des agressions génomiques que la cellule tumorale subit.

.2. La prolifération et l'angiogenèse :

C'est Judah Folkman (1933-2008) qui en 1971 a proposé la théorie selon laquelle sans vaisseau, une tumeur ne pouvait pas grossir au-delà d'une taille critique (# 2 mm³) et ne pouvait pas métastaser à d'autres organes. Elle est indispensable à la croissance tumorale et la diffusion métastatique. Etape clé et fondamentale, on la retrouve au début du processus de tumorigénèse et à celui de l'implantation métastatique.

Au stade tout à fait initial, la tumeur est avasculaire et le sang périphérique permet sa croissance . Mais très vite durant cette phase initiale de croissance, les cellules tumorales vont se situer au-delà de la zone de diffusion en oxygène (# 200µm) : l'hypoxie commence et avec elle les cascades d'événements pro-angiogéniques. L'angiogenèse tumorale s'organise selon le concept du switch angiogénique. On pourrait la comparer à une balance dont la position varie en fonction du poids des mécanismes pro-angiogéniques et de celui des mécanismes anti-angiogéniques. Ce switch angiogénique peut-être en « on » lorsque la balance est en faveur des mécanismes de l'angiogenèse ou en « off » lorsque l'effet des molécules anti-angiogéniques est prédominant sur les molécules pro-angiogéniques. Il existe de nombreux facteurs génétiques mais également métaboliques ou inflammatoires responsables de l'activation ou de l'inhibition de l'angiogenèse. Par exemple l'hypoxie et/ou l'activation d'oncogènes (comme RAS ou EGFR), vont stimuler l'activation de cytokines de l'angiogenèse (comme VEGF) et d'enzymes protéolytiques (comme les métalloproteinases ou MMPs) et freiner les inhibiteurs de l'angiogenèse comme la thrombospondine : le switch se fait alors en faveur de l'angiogenèse dont les conséquences sont la croissance tumorale et la diffusion métastatique . Il faut comprendre que la balance se fait en faveur d'un mécanisme au dépend d'un autre et qu'il existe donc une sorte de lutte entre la multitude de phénomènes impliqués. On

sait que les molécules pro et anti-angiogéniques peuvent provenir non seulement des cellules tumorales elles-mêmes mais aussi des cellules endothéliales, des cellules du stroma, du sang et de la matrice extracellulaire.

D'une manière générale, la formation de l'angiogenèse répond à la demande accrue de vascularisation pour, soit augmenter les besoins métaboliques (l'effort physique, placenta, développement foetal, cicatrisation...) ou bien lors d'une diminution de flux sanguin (rétinopathie diabétique, polyarthrite rhumatoïde, maladie ischémique coronarienne...) . Dans ces deux conditions physiologiques ou physiopathologiques, on observe une sécrétion de VEGF en réaction à l'hypoxie des cellules normales. Dans les tumeurs, on observe également une synthèse de VEGF surtout au niveau des cellules en contact avec la nécrose centrale (zone d'hypoxie maximum) et de synthèse accrue d'ARN messager du récepteur KDR des cellules endothéliales voisines.

Il faut imaginer que la cellule tumorale est noyée dans un environnement dont on sait aujourd'hui qu'il a une importance capitale et un rôle primordial dans la diffusion métastatique. Certains pensent que l'environnement péri-tumoral est au moins aussi important que la tumeur elle-même dans le processus de croissance et de diffusion. Le type tumoral comme le site tumoral interviennent également dans leur contribution à favoriser ou non l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire notamment car chaque organe a un tissu stromal différent. Cela explique que tous les cancers n'ont pas la même « dépendance » à l'angiogenèse par des variations d'expression des molécules pro et anti-angiogéniques. Ceci étant l'angiogenèse reste un des piliers de la tumorigénèse. Il est probable qu'il y ait aussi des modifications du switch en fonction de la croissance tumorale elle-même ou de sa régression.

.3. L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang :

La perte d'adhésion cellulaire est un concept qui a été introduit par Coman en 1944, il a émis l'hypothèse que toute migration cellulaire était due à une perte d'adhésion entre des cellules. En fait, aujourd'hui, il a bien été établi que la cohésion de la tumeur peut parfois céder à la pression des cellules en croissance et créer ainsi une rupture de la cohésion cellulaire. La perte d'adhésion intercellulaire et d'attachement au substrat est de facto indispensable à la migration cellulaire. De nombreux éléments sont impliqués dans cette adhésion, principalement les desmosomes au niveau cellulaire mais également les cadhérines, les lectines et les intégrines au niveau moléculaire. Toutes ces molécules d'adhésion cellulaire sont des protéines transmembranaires aux multiples fonctions. Exprimées à la surface des cellules, elles jouent un rôle dans l'interaction entre les cellules de même type (homotypiques) mais également d'un type différent (hétérotypiques).

Pour l'épithélium, l'E-cadhérine est une des molécules qui a particulièrement été étudiée. La diminution de l'expression de l'E-cadhérine (par méthylation de son promoteur par exemple) ou la perte de leur fonction adhésive (par phosphorylation ou par mutation) a été reconnue comme des éléments fondamentaux du potentiel métastatique car cette E-cadhérine devient non fonctionnelle et il existe alors une perte de l'attachement inter-cellulaire. La perte de cohésion entre les cellules est également sous la dépendance d'enzymes comme les métalloprotéases (également les cathepsines et les glycosidases) synthétisées par les cellules tumorales et d'autres enzymes comme l'urokinase qui sont sécrétées par les cellules de l'hôte. Leur action principale est la lyse qui est déclenchée lorsqu'elles se lient aux récepteurs présents sur les cellules tumorales. Dans les conditions normales en cas de perte d'adhésion au substrat les cellules s'apoptosent. Pour rester vivantes les cellules détachées (en suspension) doivent résister à cette mort (anoikis) en mettant en jeu des « parades »

comme des voies de survie atypiques (PI3 kinase-AKT) ou des surexpressions de protéines anti-apoptotiques (BCL-2 par exemple).

.4. La préparation à la migration :

Comme nous l'avons vu, peu de cellules circulantes resteront vivantes et encore moins donneront naissance à une métastase. En fait, leur survie dépend de leur capacité à résister aux agressions mécaniques (pression sanguine, friction dans les capillaires, résistance au système immunitaire...). Le recrutement de plaquettes est parfois nécessaire pour que, agrégées autour de la cellule tumorale, elles les protègent des agressions mécaniques. De plus elles préparent l'adhésion aux parois des vaisseaux et protègent de la toxicité des cellules lymphocytaires NK. Fort heureusement, le plus souvent la toxicité de ces dernières arrive néanmoins à tuer la cellule tumorale.

.5. Le transport :

Le transport des cellules tumorales s'effectue par le sang ou la lymphe. De la tumeur primitive au site métastatique, la durée du « voyage » des cellules circulantes est extrêmement variable mais peut être très brève (quelques secondes). La détection de ces cellules tumorales circulantes représente un défi très important, leur présence en effet est un facteur péjoratif qui peut conduire à un changement d'orientation thérapeutique. La survie de la cellule tumorale circulante est conditionnée à sa résistance à l'apoptose, aux effecteurs immunitaires et bien sûr à sa résistance mécanique. Pour ce faire il existe des interactions avec les plaquettes sous forme d'agrégation et une facilitation à l'accès aux facteurs de croissance. Ces cellules circulantes, pendant le transport sont néanmoins le plus souvent détruites par le

système immunitaire sauf si celui-ci est défaillant et ne permet plus aux lymphocytes T, aux NK ou aux macrophages de jouer leur rôle de défense.

.6.L'arrêt dans un organe :

Les cellules circulantes peuvent, avec le ralentissement du flux sanguin, s'agréger pour former des micro métastases qui embolisent un vaisseau. Cet arrêt va permettre aux cellules agrégées de développer. La préférence des cellules tumorales pour s'arrêter sur certains organes est liée à différents facteurs comme le drainage de la circulation à partir de la tumeur primitive (foie pour les cancers digestifs), de la taille du lit capillaire de l'organe, de facteurs de croissance tissulaire (moelle osseuse, poumon) et de la qualité de la surveillance immunitaire (cerveau, moelle, os) (figure17)

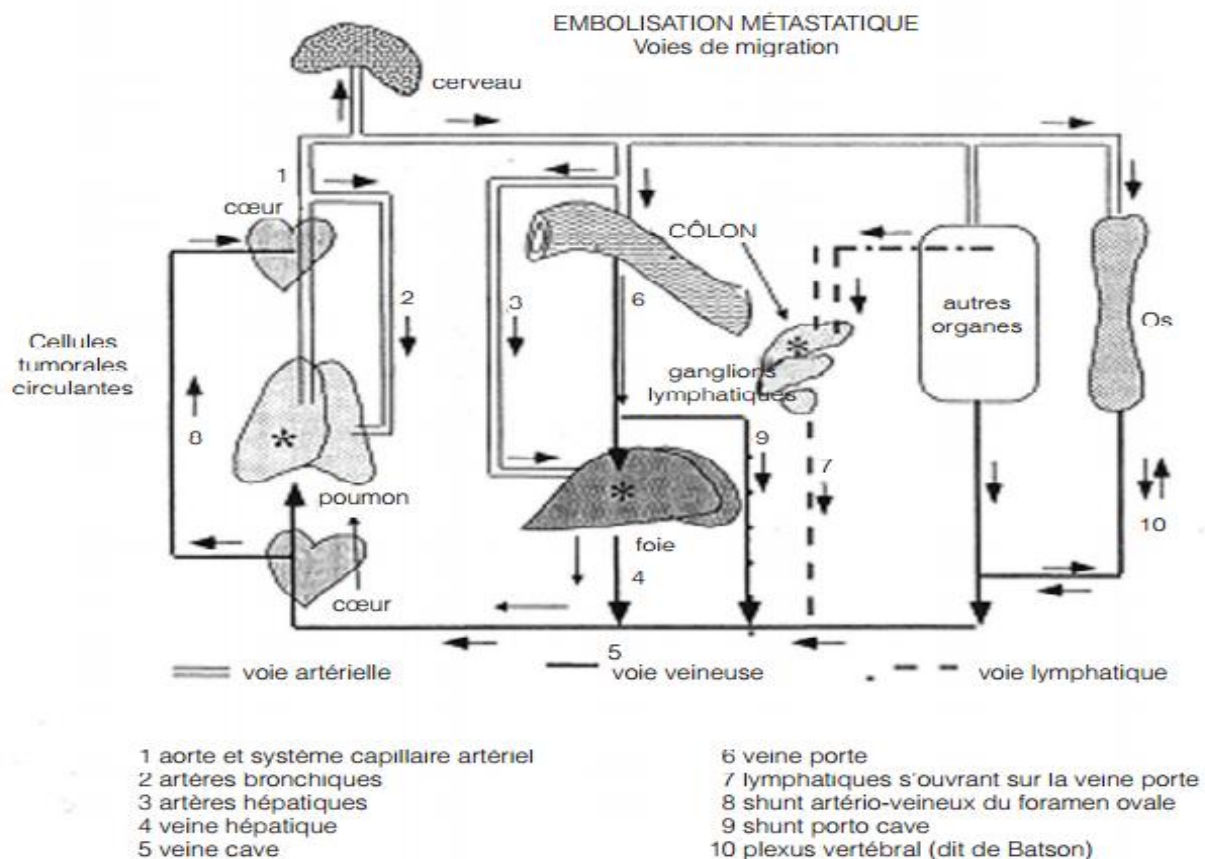


Figure-17- : vois de migration de la métastase [18]

.7. L'adhérence à la paroi vasculaire interne :

Que ce soit sur les cellules endothéliales ou sur la membrane basale sous-jacente, lors du ralentissement du flux sanguin les cellules tumorales peuvent trouver une attache pour se fixer. Les adhésines semblent jouer un rôle important dans cette adhésion ectopique. À l'opposé si la cellule tumorale continue à être circulante, ce qui est la grande majorité des cas, il y a un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose de cette cellule, sous la dépendance étroite de la protéine p53 qui par la cascade de Caspases conduit à la mort cellulaire.

.8. La sortie du vaisseau :

Les cellules tumorales vont ensuite s'infiltrer dans le tissu cible après avoir traversé la paroi vasculaire. Une fois franchie cette avant-dernière étape, la cellule peut avoir accès à des facteurs de croissance et débiter ainsi sa prolifération. Celle-ci peut démarrer de manière synchrone ou au contraire la cellule peut rester dormante. Elle reste alors dans l'organe de manière occulte pendant plusieurs mois ou années. L'arrêt de cette dormance et la reprise de la progression restent aujourd'hui encore une énigme, est-elle liée à l'activation de facteurs de croissance ou un arrêt de l'inhibition ? Est-elle sous la dépendance d'une mutation chez l'hôte ?

.9. L'adaptation au micro-environnement : l'ancrage :

La cellule s'ancre enfin au niveau de la membrane basale en particulier grâce aux intégrines. Le micro-environnement est alors un élément extrêmement important à prendre en considération pour le développement des cellules tumorales. Outre le stroma, de nombreux facteurs de croissance sont synthétisés à proximité.

Ces cytokines peuvent provenir de cellules endothéliales, de macrophages (IL-1), de fibroblastes (IL-6) ou des cellules de l'organe envahi. À l'opposé, d'autres cytokines (TNF, TGF β) pourraient inhiber la croissance et laisser ces micro-métastases dans l'état. Ces constatations peuvent conduire à des réflexions sur de nouvelles voies thérapeutiques. Petit à petit des cellules provenant de la moelle osseuse sont mobilisées comme précurseurs de cellules formant l'endothélium. Elles reproduiront le même schéma que celui de la tumeur primitive pour former la néo-angiogenèse. En effet au-delà de 2 mm³ de volume, la métastase souffre car elle est menacée d'asphyxie. Pour survivre, elle est obligée d'aller à la rencontre d'un vaisseau sanguin dans le tissu sain adjacent et de produire pour son propre compte de nouveaux capillaires. Au cours de ce processus dit d'angiogenèse, la tumeur émet divers messagers (facteurs de croissance) qui diffusent jusqu'au vaisseau sanguin le plus proche. Ces messagers contraignent le vaisseau à former de nouveaux capillaires (sprouting). Irriguée par ce procédé, la tumeur peut alors continuer son expansion au sein du cocon (stroma) dans lequel elle est nichée. Cependant, le cocon devenu carcan, elle infiltre alors les tissus sains adjacents. Au cours de ce processus d'invasion, la métastase et, sous sa contrainte, les tissus environnants sécrètent des enzymes qui détruisent les cellules du stroma. Ce phénomène d'angiogenèse peut parfois être contrôlé pendant plusieurs années réalisant ainsi le phénomène de « dormance ». Après avoir retiré une tumeur primitive, il arrive parfois que la métastase se développe plus de 10 ans après sans que l'on sache exactement, pour quelles raisons pendant ces années aucun phénomène tumoral n'apparaît, c'est à dire aucune angiogenèse ne débute alors que la cellule tumorale s'est greffée déjà sur les tissus cibles. Cette dormance ne signifie pas obligatoirement une absence de prolifération. En fait, la prolifération est présente mais il existe un taux très important d'apoptose, cette apoptose étant probablement induite par l'hypoxie. Tant que l'angiogenèse ne se

développe pas, l'hypoxie règne et la cellule ne peut pas se développer. Lorsque d'autres gènes suppresseurs sont délétés (perte totale du p53 par exemple) on observe alors une diminution de la sensibilité des cellules à l'hypoxie et donc une prolifération possible. Ainsi, trois mécanismes se conjuguent pour expliquer les relations entre la croissance tumorale et l'angiogenèse :

- utilisation des stimuli angiogéniques normaux en rapport avec les mécanismes physiopathologiques (hypoxie + + +) ;
- production exagérée de facteurs angiogéniques ;
- perte des régulateurs de l'angiogenèse par altération génétique.

Les cellules qui se multiplient sur le site de la métastase sécrètent alors des fibronectines qui, telle la glue, piègent les cellules de la moelle pour créer un « nid » pour les cellules cancéreuses. Les cellules tumorales peuvent alors s'y retrouver et proliférer, c'est le concept de la niche pré- métastatique.

Au total, les phénomènes biologiques qui conditionnent l'évolution métastatique d'une tumeur sont imparfaitement connus. Nous avons vu que la présence de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine et/ou lymphatique est nécessaire à la dissémination métastatique sans être suffisante. Moins de 0,1 % des cellules circulantes ont la capacité de franchir toutes les étapes de la « cascade » pour donner naissance à un foyer métastatique. L'environnement de l'organe qui abrite les métastases est aussi important. Les cellules cancéreuses produisent des substances particulières qui modifient la structure de certains tissus tels que l'os (Osteoclast Activating Factor), le tissu de soutien ou le stroma (stromélysine), et facilitent ainsi le développement des métastases.

.10. La prolifération et l'angiogenèse qui signent l'installation de la métastase :

Lymphangiogenèse :

La lymphangiogenèse correspond à la prolifération et au développement de nouveaux lymphatiques provenant de l'hôte. Ce mécanisme a bien été étudié chez l'embryon et sur les tissus de cicatrisation. Parallèlement à l'angiogenèse, la lymphogénèse se développe avec l'accroissement de la métastase avec des mécanismes de régulation similaires à l'angiogenèse mais utilisant des voies différentes, il a été évoqué que cette lymphogénèse faciliterait la diffusion métastatique lymphatique. Les premiers facteurs favorisant la lymphangiogenèse ont été le VEGF-C et VEGF-D. Plusieurs études ont montré, sur des cancers humains différents, l'importance du VEGF-C dans la formation des métastases ganglionnaires régionales.

Les auteurs ont même extrapolé que l'augmentation du taux de celui-ci était associée à une croissance tumorale lymphatique équivalente à celle que l'on constate après une agression massive des cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques. La lymphangiogenèse est associée à un mauvais pronostic pour certains cancers avec une diffusion importante et rapide aux ganglions lymphatiques.

Les micro-métastases :

La présence de micro-métastases est un facteur pronostique très souvent négligé par les cliniciens. Il l'est d'autant plus que la détection de ces petits amas cellulaires tumoraux est difficile, beaucoup de techniques peuvent être utilisées : immunocytochimie, PCR, cytogénétique, FISH, Western blot... Mais toutes ont une sensibilité insuffisante quelle que soit la méthode de prélèvement utilisée (moelle osseuse, sang, ganglions...). Dans le cancer du sein, les micro-métastases ont beaucoup été étudiées, elles sont détectées chez approximativement 30 % des

patientes et elles représentent alors un facteur pronostique corrélé au grade tumoral, à la taille de la tumeur, à l'existence d'adénopathies métastatiques et à l'absence de récepteur hormonal au sein de la tumeur. En analyse univariée, la présence de micro-métastases est un facteur de mauvais pronostic en termes de survie. De nouvelles techniques de détection en biologie moléculaire et une uniformisation des techniques devraient permettre d'améliorer la détection de ces micro-métastases en ayant des outils plus spécifiques. Ces tests pourront être effectués peu probablement au niveau de la moelle (le plus fiable), mais plutôt sur des ganglions ou plus facilement sur du sang périphérique. La détection des cellules tumorales circulantes dans le sang périphérique peut dès maintenant être réalisée avec des Kits commercialisés (CellSearchTM System par exemple). L'étude des micro-métastases va donc probablement s'accroître dans les prochaines années grâce à la standardisation des techniques de détection qui vont permettre une utilisation en routine. Il s'agit d'un outil pronostique mais surtout prédictif qui permettra une meilleure utilisation des traitements ciblés. De plus, si l'on s'intéresse à la cinétique tumorale, les analyses comparatives entre les cellules micro-métastatiques et les cellules de la tumeur primitive pourront probablement permettre de mieux comprendre la genèse des métastases.

Cela devrait permettre de déterminer le profil de la tumeur primitive responsable de la dissémination métastatique et l'étude du phénotypique des cellules micro métastatiques à la recherche de cellules souches tumorales circulantes. La capacité à métastaser n'est pas une propriété inhérente à toutes les cellules néoplasiques. Certaines cellules très agressives formeront très fréquemment et très rapidement des métastases (cancers à petites cellules, mélanome...) alors que d'autres métastaseront plus rarement et surtout plus lentement malgré un pouvoir d'infiltration locale important.

Les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à ces différentes constatations cliniques sont sujets à de constants débats et surtout d'intenses efforts de recherche afin de mieux préciser les possibilités de prédire, d'identifier et d'éradiquer ces métastases.

PARTIE PRATIQUE

A-Objectifs de notre travail:

- Ø Etudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif des métastases cutanées.

- Ø Déterminer le pronostic des patients présentant des métastases cutanées.

- Ø Connaître les modalités de prise en charge des métastases cutanées.

B- Matériels et méthodes

1-Description de la méthode :

Cette étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans, entre l'an 2011 et l'an 2016, réalisée à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les cas retenus pour cette étude ont été colligés au niveau des services de dermatologie et d'oncologie.

2- Critères d'inclusion et d'exclusion :

a-Critères d'inclusion :

- Ø Les patients inclus sont ceux dont : l'âge, le sexe, et le site des métastases cutanées sont connus.
- Ø Histoire clinique et chronologie de l'apparition des lésions cutanées.
- Ø Description clinique assez détaillée des lésions cutanées.
- Ø Biopsie préalable : preuve histologique de la tumeur primitive ainsi que de la métastase cutanée
- Ø Bilan d'extension clinique et paraclinique.

b- Critères d'exclusion :

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

- Ø Données cliniques manquantes (Age, histoire clinique, description clinique).
- Ø Absence de confirmation histologique.
- Ø Absence de complément immunohistochimique dans les cas où l'histologie était non concluante.
- Ø Bilan d'extension non fait ou incomplet.

3-recueil des données :

Une fiche d'exploitation a été établie afin de faciliter l'analyse des dossiers cliniques, les paramètres essentiellement recueillis sont :

- Ø les données épidémiologiques : Age, sexe, habitat.
- Ø les données cliniques : Mode de révélation, antécédents, délai de consultation, caractéristiques cliniques de la lésion (Localisation, nombre, taille, type), l' intervalle d'apparition par rapport à la tumeur primitive, signes généraux, locaux et l'examen général.
- Ø Analyse histologique
- Ø l'étude immuno-histochimique
- Ø Bilan d'extension
- Ø la prise en charge
- Ø Profil évolutif
- Ø Pronostic.

4- Fiche d'exploitation

5-Anatomie pathologie : (de la métastase)

* Histologie :

* Immunohistochimie :

6-Bilan d'extension :

7-PEC thérapeutique :

8- Evolution sous traitement :

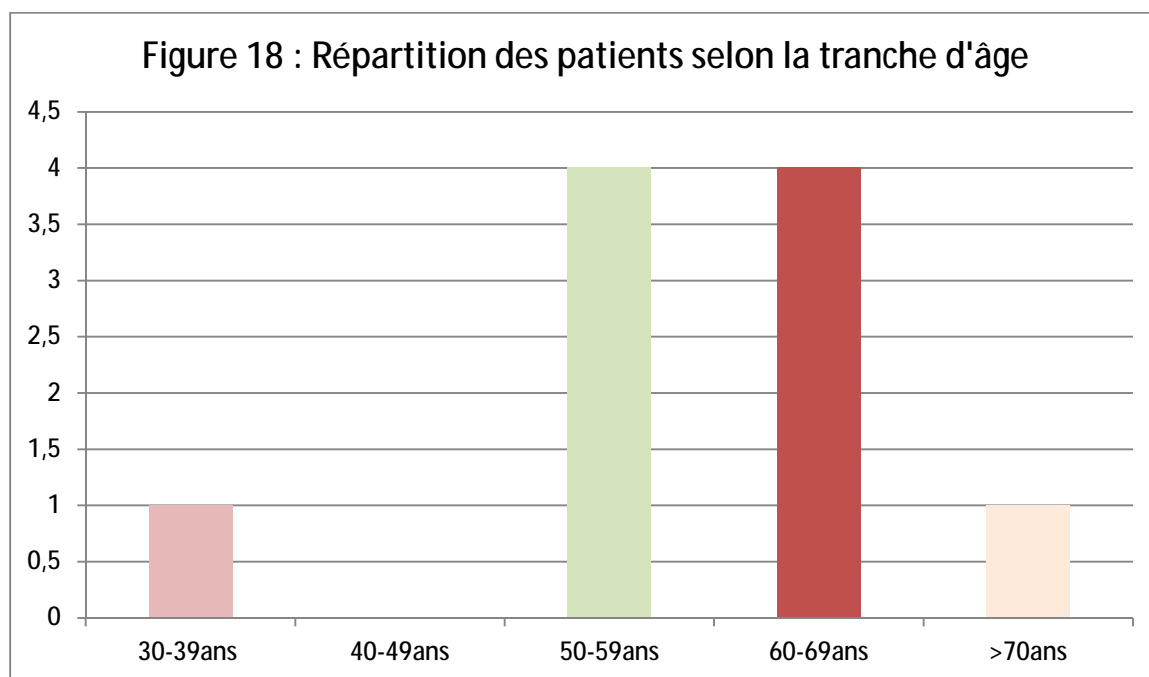
RESULTATS

C- Résultats

I. Etude épidémiologique :

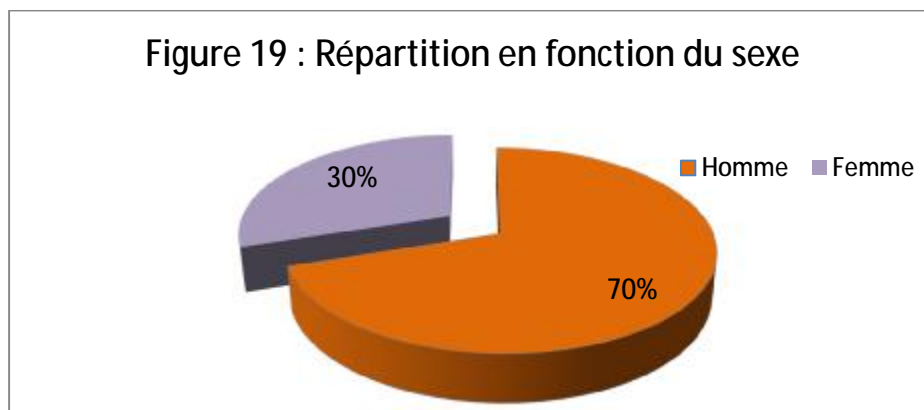
1-L'âge :

Dans notre série, sur les 10 cas étudiés, l'âge de nos patients était compris entre 39 ans et 85 ans, avec une moyenne d'âge de 60.9 ans. Chez les femmes La moyenne d'âge était de 65.6 ans, alors que pour la gent masculine la moyenne d'âge était de 51.5 ans.



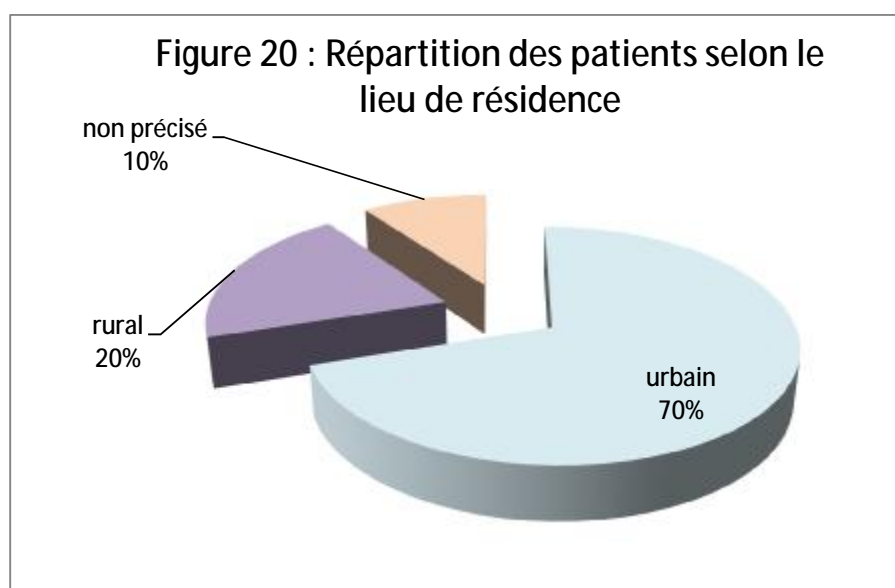
2-Sexe :

On note une prédominance masculine, 7 hommes (70%) pour 3 femmes (30%), avec un sex-ratio = 2.3.



3-Habitat :

70% de nos patients résidaient en milieu urbain (7 patients), alors que 20% d'entre eux (2 patients seulement) résidaient en milieu rural, l'habitat n'a pas été précisé chez 1 seul patient.

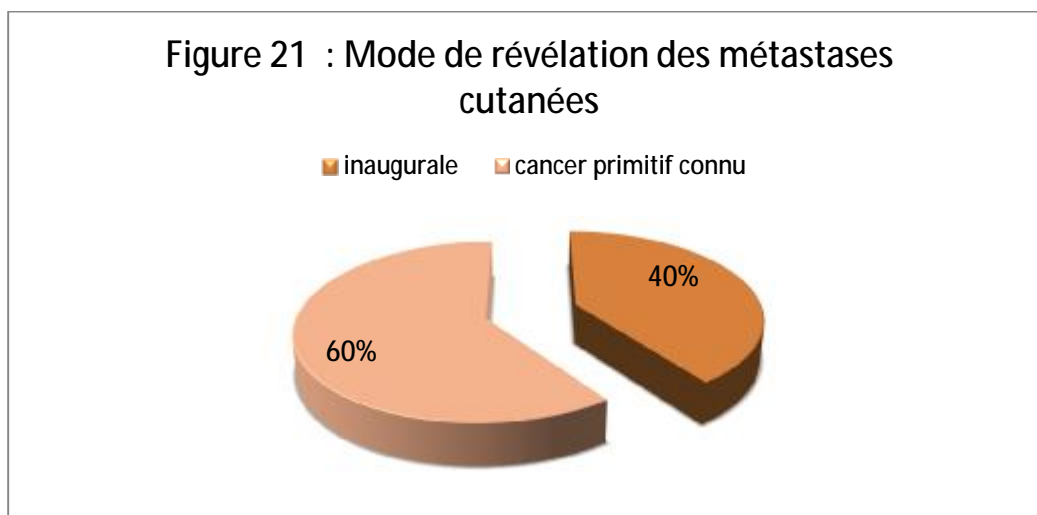


II. Etude clinique :

A- Anamnèse :

1- Mode de révélation:

La Métastase cutanée était inaugurale chez 40 % de nos patients soit (4 patients), alors que 60 % de nos patients soit (6 patients) étaient connus porteurs d'un cancer primitif.



2-Antécédants :

Des informations sur les antécédents ont été notées chez 7 de nos patients :

Médicaux :

- Diabète insulino-résistant : 3 patients
- Asthme : 1 patient
- Lésion précancéreuse : 0 patient.

Toxiques :

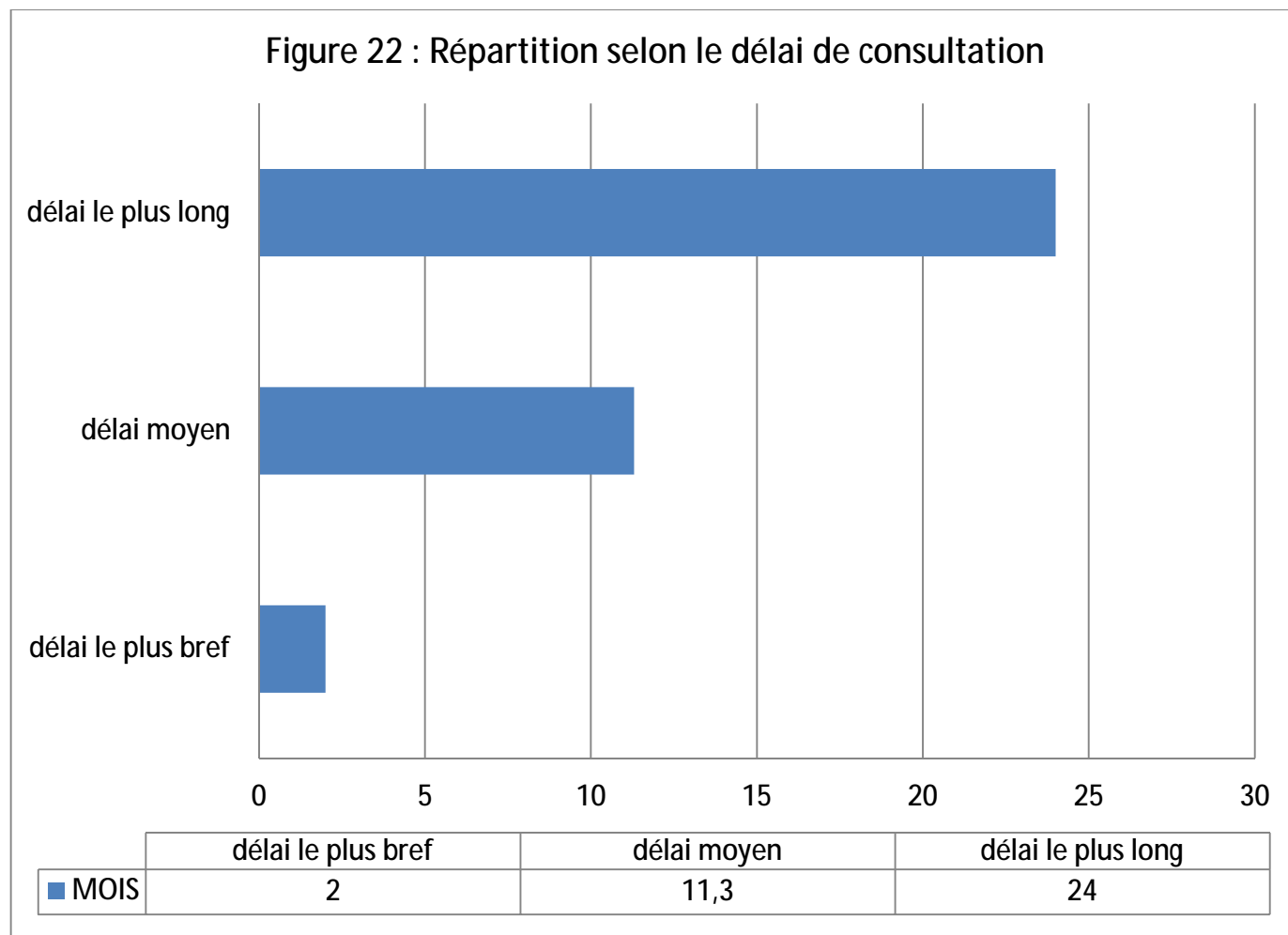
- Tabagisme chronique : 4 patients .

Familiaux :

- Diabète insulino-résistant : 1 patient
- Asthme : 1 patient
- Antécédent de cancer de sein chez la fratrie : 1 patiente

3-Délai de consultation :

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation a varié entre 2 mois et 24 mois avec un délai moyen de consultation de 11.3 mois.



4- Caractéristiques cliniques de la métastase cutanée :

a- Siège de la métastase :

Tableau 2 : Répartition des patients selon la Localisation de la métastase

Siège de la métastase	Nombre de patients
Cuir chevelu	4
Visage	1
Cervical	3
<u>Tronc :</u>	5
Thorax	3
Abdomen	3
Dos	1
Région inguinale	1
Membre supérieur	2
Localisations multiples	8

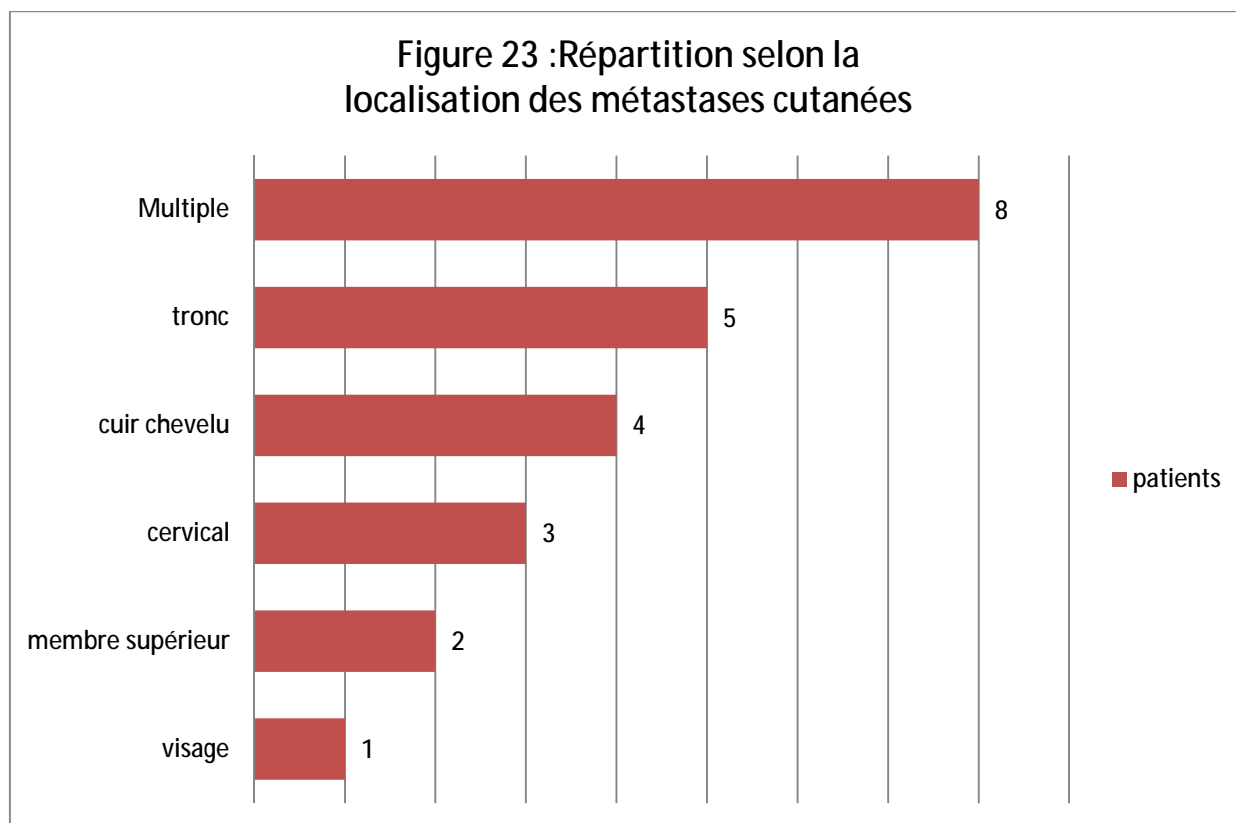




Image 1 : Métastase cutanée du cuir chevelu

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI ”



Image 2 : Métastase cutanée du visage

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI ”



Image 3 : Métastase cutanée cervicale

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI “



Image 4 : Métastase cutanée de l'avant-bras

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI “



Image 5 : Métastases cutanées au niveau thoracique

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI “



Image 6: Métastases cutanées au niveau abdominal

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI “



Image 7 : Métastases cutanées au niveau du dos

“ Collection du service de dermatologie de l’HMMI ”



Image 8 : Métastase cutanée inguinale

“Collection du service de dermatologie de l’HMMI ”

b- Nombre des métastases cutanées :

20% des patients avaient des métastases cutanées uniques, alors que 80% avaient des métastases cutanées multiples. chez les patients avec des métastases cutanées multiples, dans 40% le nombre était compris entre 2 et 4, et chez les 40% restantes le nombre des MC étaient supérieur à 4.

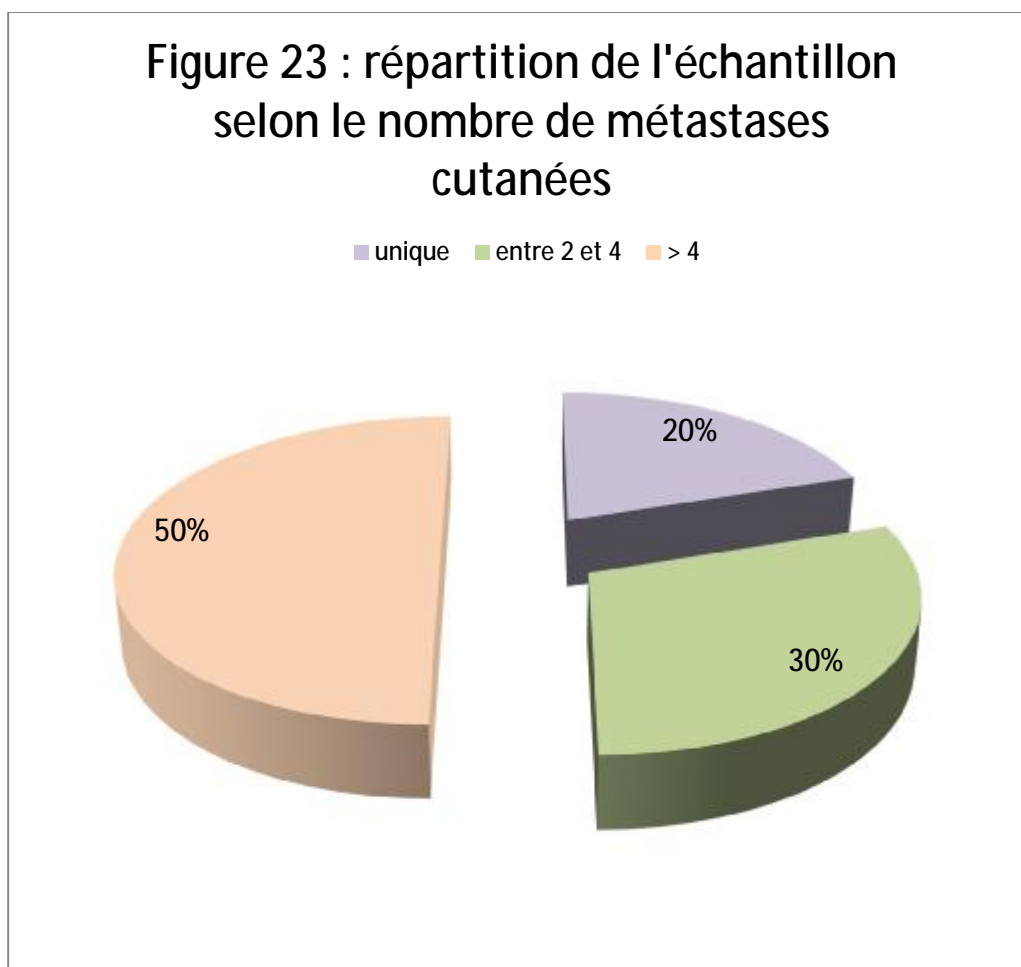




Image 9 : Métastases cutanées multiples du cuir chevelu.

'' Collection du service de dermatologie de l'HMMI ''

c- Taille de la métastase cutanée :

La taille de la métastase a varié entre 0.5 et 6 cm de diamètre avec une taille moyenne de 2.2 cm.



Image 10 : Métastase cutanée du cuir chevelu

'' Collection du service de dermatologie de l'HMIM ''

d-Aspect clinique de la métastase cutanée :

Dans notre série Les lésions étaient le plus souvent nodulaires (80%), indolores (70%), fermes (50%), mobiles (40%), dures (40%) et recouvertes d'une peau normale (40%).

Certaines lésions étaient ulcéro bourgeonnantes (10%) ou végétantes (10%), douloureuses (20%), fixes (20%), saignantes au contact (30%), à contours irréguliers (20%), cratériformes au centre (20%).



Image 9 : Métastase cutanée ulcéro bourgeonnante du cuir chevelu.

“ Collection du service de dermatologie de l’HMIM ”

5-L'intervalle d'apparition par rapport à la tumeur primitive :

La métastase cutanée chez 4 patients était révélatrice de la néoplasie primitive, chez 5 autres patients la métastase était contemporaine de la tumeur primitive, et chez 1 seule patiente elle est apparue tardivement après éradication de la tumeur primitive.

Pour les métastases révélatrices de la néoplasie primitive l'intervalle ne pouvait être précisé.

Pour le reste des patients celui-ci a varié entre 1 semaine et 6 ans, avec un intervalle moyen de 26 mois.

6-L'examen général :

a- Signes généraux :

40% de nos patients étaient dans un bon état général sans aucune symptomatologie spécifique, 50% étaient dans un mauvais état général présentant ainsi des signes à type d'asthénie générale, amaigrissement, Perte d'appétit, douleurs diffuses, impotence fonctionnelle, et 10 % (1 patient) en assez bon état général avec des signes atténués.

b-Signes locaux :

§ Signes pulmonaires : 4 patients ont présentés une symptomatologie respiratoire faite de la toux, la dyspnée et l'hémoptysie.

§ Douleurs thoraciques : chez 4 patients.

§ Signes digestifs : à type de nausées chez 4 patients.

§ Douleurs osseuses : chez 4 patients.

c-Examen somatique :

- § Sans particularités : chez 2 patients.
- § Syndrome d'épanchement liquidien : 1 patient.
- § Adénopathies cervicales : 1 patient.
- § Adénopathies axillaires : 3 patients.
- § Défense abdominale : 1 patient.
- § Douleurs à la palpation osseuse : 4 patients.
- § Toucher rectal : n'a été mentionné que chez une seule patiente (TR normal).

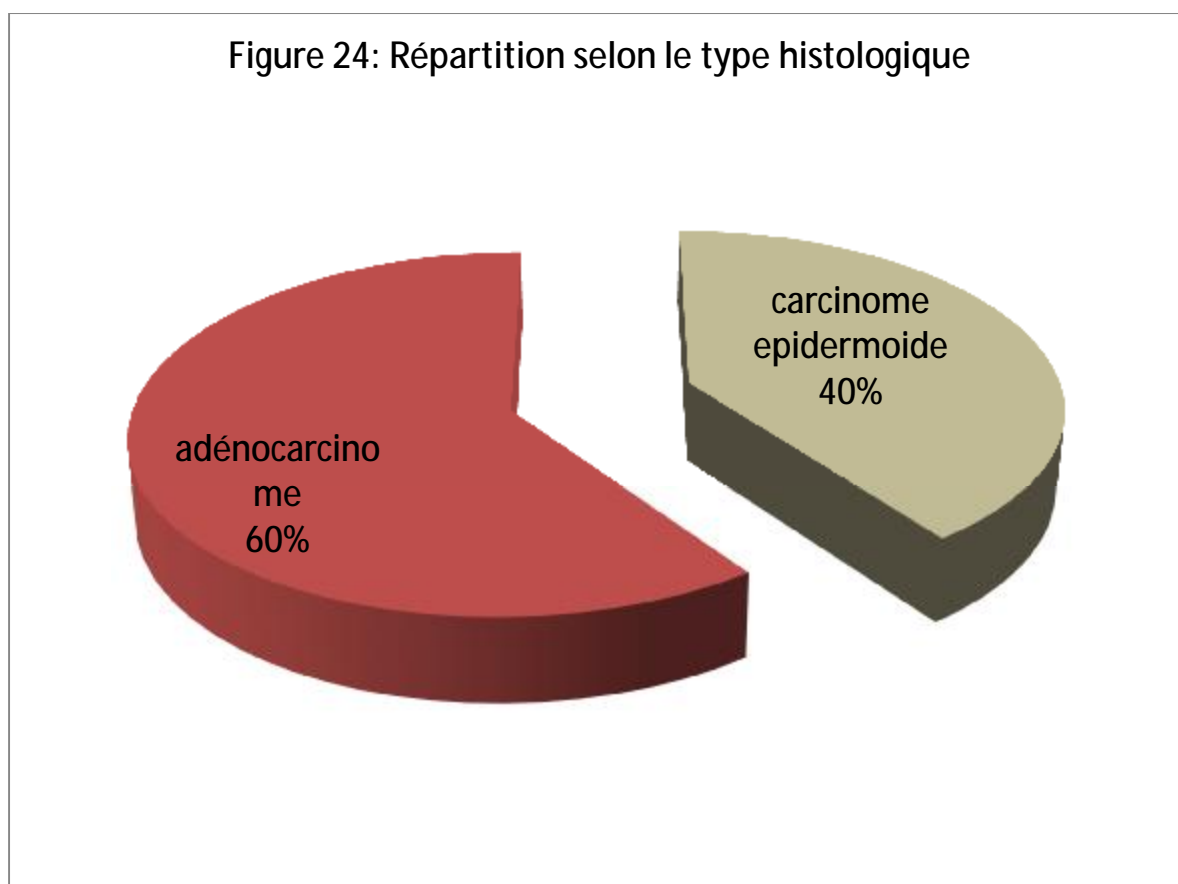
Tableau 3 : Tableau Récapitulatif de l'ensemble des signes cliniques dans notre série

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Altération de l'état général	5 cas	50 %
Signes Locaux		
Signes respiratoires	4 cas	40%
Douleurs thoraciques	4 cas	40%
Signes digestifs	4 cas	40%
Douleurs osseuses	4 cas	40 %
Examen clinique		
Adénopathies cervicales	1 cas	10%
Adénopathies axillaires	2 cas	20%
Syndrome d'épanchement pleural	1 cas	10%
Défense abdominale	1 cas	10%
Douleurs à la palpation osseuse	4 cas	40%

III. Analyse histologique :

L'étude anatomopathologique est un critère majeur d'inclusion, tous nos patients ont bénéficié de cet examen indispensable au diagnostic, afin de préciser le type histologique de la lésion cutanée. Cet examen avait révélé 2 types histologiques:

- Ø Carcinome épidermoïde (spino-cellulaire) : 4 cas. (40%).
- Ø Adénocarcinome 6 cas .(60%)



IV. L'étude immuno-histochimique :

L'étude immuno histo chimique a été réalisée chez 4 patients, les résultats sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Résultats du dosage des marqueurs immuno histo chimiques selon le nombre de cas

Marqueurs	Marquage					
	Intense	modéré	Léger	absent	diffus	focal
CK 7	2 cas				2 cas	
CK 19	2 cas	1 cas			3 cas	
CK5/6				1 cas		
ACE		1 cas	1 cas			1 cas
CK20			1 cas			
TTF1				2 cas		
PSA				1 cas		
Anti hépatocyte				1 cas		
ER1D5		1 cas			1 cas	
PR10A9			1 cas			1 cas

V. Les tumeurs primitives :

Dans notre série toutes les tumeurs primitives à l'origine des métastases cutanées ont été déterminées.

Le tableau ci dessous montre la répartition de l'ensemble des patients dans notre série et ceci selon leur âge, le site de la tumeur primitive et sa métastase cutanée secondaire.

Tableau 5 : Répartition des patients selon leur âge, le site de la tumeur primitive et la métastase cutanée.

Patient	Age	Site de la tumeur primitive	Site de la métastase cutanée
1	57 ans	Cuir chevelu	Cuir chevelu
2	63 ans	Cuir chevelu	Cuir chevelu
3	58 ans	Poumon	Visage, cou
4	69 ans	Poumon	Cuir chevelu
5	39 ans	Bronchique	Thorax, Abdomen, Dos
6	61 ans	Bronchique	Cuir chevelu
7	85 ans	Sein	Thorax
8	54 ans	Sein	Cou, thorax, Abdomen, bras
9	65 ans	Gastrique	Cou-Abdomen-Bras
10	58 ans	Vulve	Inguinale

VI. Les métastases associées :

Comme le montre le tableau ci-dessous tous les patients dans notre série ont tous des métastases multiples associés aux métastases cutanées.

Tableau 6 : Répartition des patients selon l'âge, site de la tumeur primitive et le site des métastases associées

Patient	Age	Site de la tumeur primitive	Site des métastases Associées
1	57 ans	Cuir chevelu	Poumon – médiastin - foie – surrénales – os - ganglions
2	63 ans	Cuir chevelu	Poumon-surrénales- os ganglions
3	54 ans	Sein	Poumon-foie-os ganglions
4	85 ans	Sein	Poumon – os – ganglions
5	61 ans	Poumon	Cerveau-poumon –os
6	58 ans	Poumon	Poumon-médiastin-os
7	39 ans	Bronchique	Poumon-médiastin surrénales
8	69 ans	Bronchique	Poumon- os
9	65 ans	Gastrique	Poumon- péritoine nodules tissulaires
10	58 ans	Vulvaire	Poumon-médiastin-os ganglions

VII. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension a été réalisé à la recherche d'un envahissement local, régional ou à distance :

Bilan d'extension para clinique :

La radiographie du crâne a été réalisée chez 1 patient, objectivant une lyse osseuse.

La Tomodensitométrie :

TDM cérébrale : a été réalisée chez 3 patients, et a objectivé une extension osseuse dans les 3 cas.

TDM Cervicale : a été réalisée chez 1 seul patient ayant objectivé des discopathies étagées avec retentissement sur les foramens intervertébraux.

TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne : a été réalisée chez tous nos patients, et qui a objectivée :

A L'étage thoracique :

- Une Tumeur primitive pulmonaire chez : 2 patients.
- Une Tumeur bronchique primitive chez : 2 patients.
- Une extension métastatique pulmonaire chez : tous nos patients.
- Une extension ganglionnaire chez : 5 patients.
- Emphysème pulmonaire : chez 2 patients.

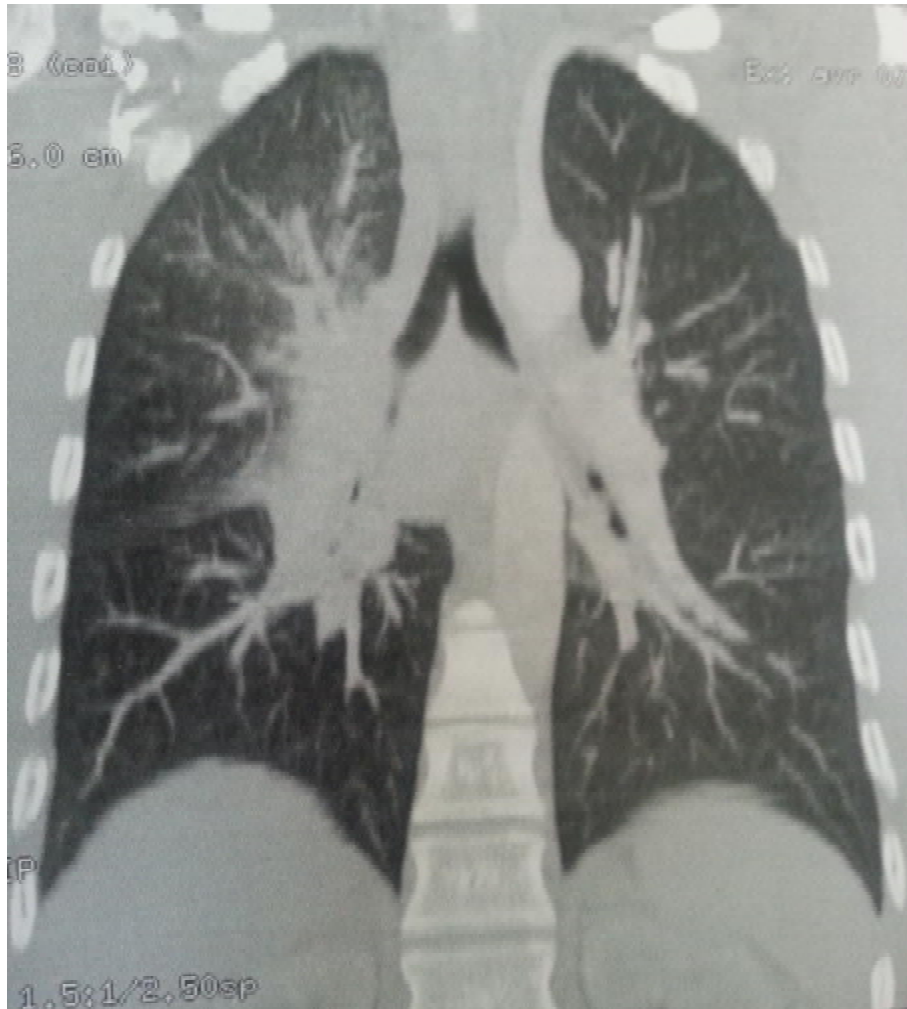


Image 10 : image scannographique en reconstruction coronale. Fenêtre parenchymateuse montrant une volumineuse masse hilaire droite.

A L'étage Abdomino-Pelvien :

- Carcinose péritonéale : 1 patient.
- Métastases hépatiques : 2 patients.
- Ascite : 1 patient.
- Nodules tissulaires sous cutanés : 1 patient
- Anévrisme de l'artère iliaque : 1 patient.
- Métastases surrenaliennes : 2 patients.
- Métastases osseuses vertebro-costales : 2 patients.
- Extension ganglionnaire inguinale : 1 patient.

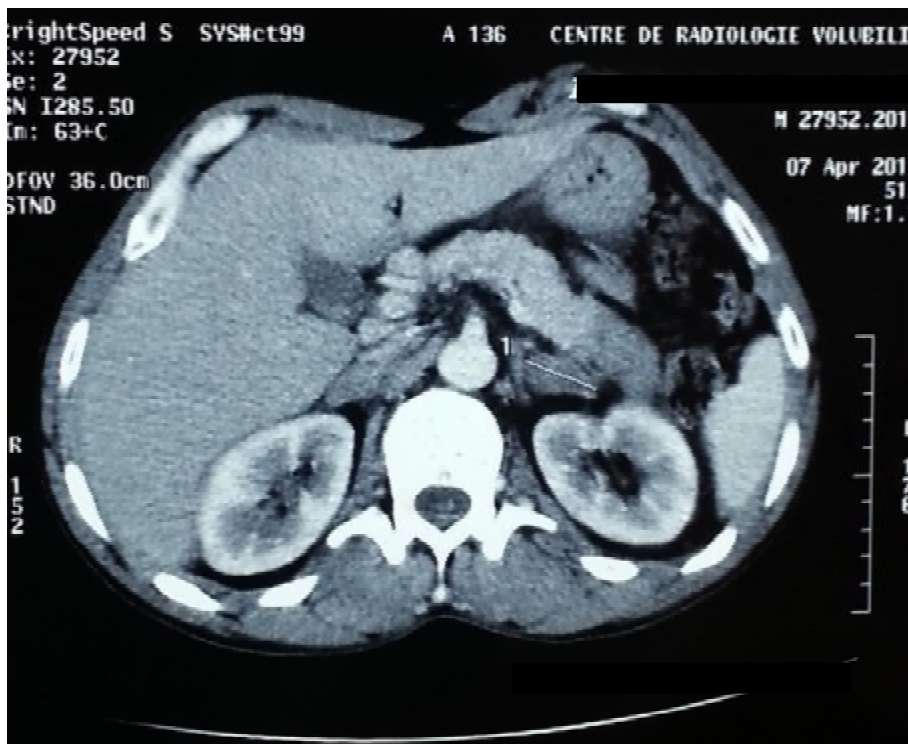


Image 11 : image scannographique avec injection de produit de contraste montrant une métastase surrenalienne



Image 12 : image scannographique avec injection du produit de contraste montrant une métastase inguinale droite

Imagerie par résonance magnétique :

Thoraco- abdomino- pélvienne : a été réalisée chez_1 seul patient a objectifé :

A l'étage thoracique :

- Ø présence de plusieurs nodules en T1 et T2 le plus gros lobaire inférieur gauche
- Ø Hyposignal en T1 et T2 au niveau des vertèbres dorsales compatibles avec des localisations osseuses secondaires.

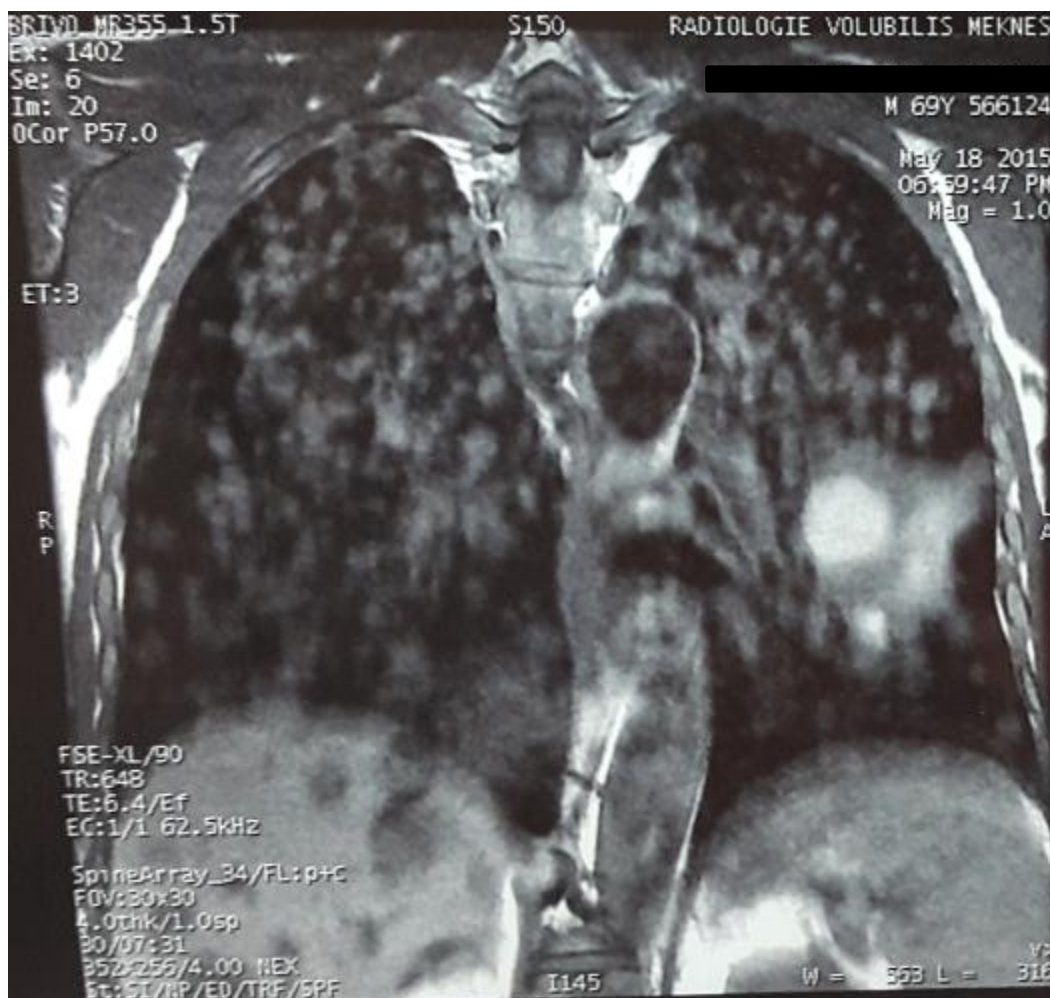


Image : IRM thoracique en coupe coronale pondérée T2 montrant des métastases pulmonaires nodulaires le plus grand est lobaire inférieur gauche

A l'étage pelvien :

*Présence de plusieurs localisations secondaires au niveau du bassin.

PET-SCANNER :

A été réalisé chez 1 seul patient ayant objectivé :

un hyper métabolisme au niveau :

*du cuir chevelu * Adénopathie jugulo-carotidienne gauche * parenchyme pulmonaire et alvéolaire droit, * surrénalien gauche .

Scintigraphie osseuse :

A été réalisée chez 5 patients ayant objectivée :

* Des lésions secondaires au niveau du :

Tableau 7 : La Localisation des métastases osseuses a la scintigraphie

Localisation	Nombre de cas
Crâne	1
Epaules	1
Clavicules	1
Rachis	3
Grill costal	2
Bassin	1
Fémoral	2
Sacro-iliaque	1

VIII. Bilan biologique :

Un bilan biologique a été réalisé chez tous nos patients, à la recherche d'un syndrome paranéoplasique biologique, mais également à la recherche de désordres métaboliques,

les bilans ont été réalisés au cas par cas selon le contexte clinique de chaque patient:

*NFS + ionogramme sanguin + Bilan lipidique + Bilan hépatique + Fonction rénale + Bilan d'hémostase : tous nos patients .

Ø CRP : 8 patients

Ø Marqueurs tumoraux : CA15-3 : 1 patient.

Ø Etude des récepteurs hormonaux : 1 patient.

Ø Sérologies (HVB, HVC, VIH, VDRL-TPHA) : 1 patient.

Ø Troponine : 1 patient.

Ø ECBU : 2 patients.

Ø PSA : 1 patient.

Tableau 8 : Signes biologiques retrouvés chez nos 10 patients

Examens biologiques	Nombres de cas
Hyperleucocytose	2
Hyper éosinophilie	2
Hyperglycémie	5
Hyper plaquettose	1
Hypo protidémie	1
Hyper gamma GT	1
LDH élevée	1
Anémie	1
CRP élevée	1
CA 15-3 élevée	1
Récepteurs hormonaux positifs	1

IX. prise en charge thérapeutique des métastases cutanées :

Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement spécifique de la métastase cutanée.

1- Traitement chirurgical :

10 % soit 1 patiente, a été traitée chirurgicalement après le diagnostic d'un néo du sein révélé par la métastase cutanée, et a bénéficié d'un ptey emportant la métastase cutanée régionale.

2- traitement par chimiothérapie :

Tous nos patients ont été transféré au service d'oncologie pour prise en charge thérapeutique.

- 70 % des patients ont reçu une chimiothérapie systémique.
- 30% de nos patients ont été perdu de vue :

la patiente citée ci-dessus qui a été traitée chirurgicalement n'a pas bénéficié du complément chimiothérapique et a été perdue de vue.

Les 2 autres patients ont été injoignables et perdus de vue.

Aucune chimiothérapie intra lésionnelle n'a été utilisée.

3- Traitement par radiothérapie :

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une irradiation sur les métastases cutanées, la radiothérapie était à but antalgique pour traiter les douleurs osseuses chez les patients avec des localisations secondaires osseuses.

X. L'évolution :

- 30 % de nos patients ont été perdu de vue, et donc nous n'avons pas pu avoir une idée sur leur évolution.
- 40 % de nos patients sont décédés :

1 patient est décédé 2 mois après le diagnostic de la métastase cutanée et de la tumeur primitive qui était un carcinome épidermoïde du cuir chevelu, et directement après 2 séances de chimiothérapie première. celui-ci présentait des métastases multiples (pulmonaire, osseuse, cérébrale).

1 patient progressait directement après le 3ème cycle de chimiothérapie et décéda après à peu près 5 mois du diagnostic de la métastase cutanée qui était révélatrice d'un adénocarcinome pulmonaire, celui-ci avait des métastases au niveau hépatique et osseux.

1 patient suivi pour un adénocarcinome bronchique moyennement différencié stade III b, a présenté une rechute métastatique pulmonaire et osseuse après 9 mois de contrôle.

Il s'est fait traiter par radio chimiothérapie pendant 6 mois, puis il a présenté une métastase cutanée, son état s'aggravait progressivement et décéda 6 semaines après le diagnostic de la métastase cutanée.

1 patient suivi pour carcinome épidermoïde pulmonaire localisé stade IIIa, n'a pas été traité chirurgicalement puisque la tumeur était inextirpable. Il a bénéficié d'une radio chimiothérapie, 18 mois après la fin du traitement le patient a présenté des rechutes métastatiques au niveau pulmonaire, il a donc été mis sous chimiothérapie avec une bonne réponse et stabilisation des lésions. Mais après 6 mois le patient a fait une métastase cutanée, et d'autres métastases osseuses multiples, il a été traité par radio chimiothérapie sans amélioration, avec la dégradation de son

état général et après 9 semaines de soins le patient est décédé d'une embolie pulmonaire.

- 10%, soit une patiente qui est suivie pour néo du sein traitée chirurgicalement par patey et qui présente des métastases multiples aussi bien cutanées que pulmonaires, osseuses et hépatiques, suivie en oncologie actuellement sous chimiothérapie, avec une évolution défavorable, marqué par l'augmentation du nombre de métastases.

Son état de santé se dégrade jour après jour

- 20% de nos patients ont bien évolués sous traitement :

1 patiente traitée chirurgicalement par exérèse d'un carcinome épidermoïde vulvaire, et qui a présenté 6 ans après une métastase cutanée inguinale, ainsi que des métastases osseuses et pulmonaires, évoluait bien sous chimiothérapie avec stabilisation de l'ensemble des lésions, la patiente est actuellement suivie au service d'oncologie.

1 patient suivi pour carcinome épidermoïde pulmonaire révélé par des métastases cutanées du cuir chevelu, et qui présente également des métastases osseuses, répons bien au traitement par chimiothérapie, marqué par la stabilisation des lésions il est actuellement suivi au service d'oncologie.

XI. Le Pronostic :

Sur une totale de 70% patients suivies, 40% sont décédés après une moyenne de 3 mois après le diagnostic des métastases cutanées, 10 % présentent une évolution défavorable marqué par l'évolution des lésions même sous chimiothérapie, il reste 20% seulement qui pour l'instant répondent à la chimiothérapie avec une stabilisation des lésions.

Tableau 9 : Tableau Récapitulatif de notre série selon la localisation de la métastase cutanée, la tumeur primitive, le type histologique, les métastases associés, le traitement et l'évolution

Localisation de La métastase cutanée	Tumeur primitive	Type histologique	Autres métastases	Traitement	Evolution
Cuir chevelu	ADK cutané annexiel	ADK	Poumon, médiastin foie, surrénales, os, ganglions	chimiothérapie	décès
Thorax, dos, abdomen	ADK bronchique	ADK	Poumon, médiastin, surrénales	Chimiothérapie	Décès
Cuir chevelu	ADK bronchique	ADK	Os, poumon, cerveau	Radiothérapie - chimiothérapie	décès
Visage, cou	CE pulmonaire	Carcinome épidermoïde	Os, poumon, médiastin	Radiothérapie - chimiothérapie	décès
Cou, thorax, abdomen, bras	CCI du sein	ADK	Poumon os, ganglions	Patey + radio chimiothérapie	mauvaise
Inguinale	Carcinome épidermoïde vulvaire	Carcinome épidermoïde	Os, médiastin, poumon, ganglions	chimiothérapie	bonne
Cuir chevelu	CE pulmonaire	Carcinome épidermoïde	Os, poumon	chimiothérapie	Bonne
Cuir chevelu	Carcinome épidermoïde du cuir chevelu	Carcinome épidermoïde	Os, poumon, surrénales, ganglions	PERDU DE VUE	
Bras, Abdomen, cou	ADK digestif	ADK	Poumon, péritoine nodules tissulaires	PERDU DE VUE	
Thorax	CCI du sein	ADK	Poumon, os, ganglions,	PERDU DE VUE	

DISCUSSION

D- Discussion

.1.Données épidémiologiques :

.1.1 l'incidence et la prévalence :

Les métastases cutanées ne sont pas inhabituelles mais elles restent rares.

Plusieurs études nationales et internationales ont été réalisées afin d'étudier leurs prévalence et incidence, sauf que l'ensemble de ces études ne sont pas uniforme dans leurs bases de données.

Bien que la pluralité de ces études sont rétrospectives, ce qui est le cas pour la nôtre, mais celles-ci ont majoritairement exclus les métastases cutanées à point de départ cutané ce qui n'est pas notre cas. La plupart des séries se sont plutôt intéressées aux métastases cutanées des cancers profonds.

La majorité des données concernant la prévalence des MC ont été obtenues par une série d'études réalisées en post mortem c'est à dire sur des cadavres par autopsie [19-24], avec un taux de prévalence variant entre 0.7 et 9% selon les séries.

[26]

Une méta-analyse publiée en 2003 rapportant 1080 cas de métastases cutanées sur une totale de 20 380 patients cancéreux, avec une incidence estimée à 5.3%.^[27]

Un peu plutôt en 1990 Lookingbill et al. a publié dans le journal américain académique de dermatologie une étude rapportant 367 cas de MC sur une totale de 7316 cas de patients cancéreux, l'incidence trouvait était de 5%, plus élevée que les 2.3% rapporté dans les anciennes études autopsiques.^[25]

Même si l'incidence apparait en augmentation dans les études récentes par rapport aux études historiques, mais ceci pourrait s'expliquer par une augmentation du nombre de biopsies et de diagnostics plutôt qu'une réelle augmentation de l'incidence. ^[28]

.1.2.l'âge :

Dans notre échantillon l'âge des patients a varié entre 54 ans et 85 ans avec une moyenne d'âge de 60.9 ans .

La comparaison de nos données avec celles de la littérature est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Comparaison de la moyenne d'âge de notre série avec la littérature

Auteurs et Année de publication	Durée de l'étude	Pays	Nombre de cas	Moyenne d'âge	Les extrêmes d'âge
S.Saeed ^[44] 2004	Entre 1993-2003	USA-Florida	77 cas	62 ans	38-83 ans
U.Wollina ^[82] 2004	Entre 1999-2003	Jena- Dresden Allemagne	11 cas	68 ans	50-97 ans
N.Akallal ^[40] 2005	Entre 1992-2002	Maroc-Rabat	8 cas	54 ans	11-80 ans
Dinesh .Sariya ^[85] 2007	Entre 1990-2005	Philadelphie- Pennsylvanie	51 cas	62 ans	37-86 ans
M.Badwey Abdel Naser ^[50] 2007	Non précisée	Egypte-Caire	4 cas	46.5 ans	22-58 ans
K.Oualla ^[80] 2012	Entre 2007-2011	Maroc-fès	12 cas	55.3 ans	40-70 ans
K.A.Kovás ^[83] 2013	Entre 1993-2010	Budapest- Hungary	80 cas	62.2 ans	33-88 ans
M.Amouri ^[86] 2015	Entre 2004-2014	Tunisie-Sfax	35 cas	64.8 ans	Non précisée
Tchin.Darre ^[41] 2015	Entre 2005-2014	Togo-lomé	32 cas	42.6 ans	17-89 ans
Maurice E. Asuquo ^[49] 2016	Entre 2010-2013	Nigeria- Calabar	5 cas	59.2 ans	37-75 ans
Mudita.Gupta ^[84] 2017	Entre 2014-2016	Shimla - inde	14 cas	56.2 ans	40-73 ans
Notre Série	Entre 2011-2016	Maroc- meknés	10 cas	60.9 ans	39- 85 ans

Le tableau comparatif montre que nos résultats sont plus au moins proches de la littérature et presque identiques à ceux de 3 séries : K.A.Kovás, Dinesh.Sariya et S.Saeed.

Mais la particularité de l'étude de S.Saeed faite aux USA à l'hôpital veteran's de Florida, sur un nombre assez important de cas (77 cas) et sur une durée de 10 ans, est le fait qu'elle inclue les métastases cutanées a point de départ cutané, ce qui fait d'elle l'étude la plus proche de la nôtre avec des résultats presque identiques.

En comparant les différentes études faites on note que l'âge moyen de survenue des métastases cutanées est compris entre 42.6 et 68 ans selon les séries, avec des extrêmes d'âge compris entre 8 ans et 99 ans.

L'apparition des MC est plus élevée au cours de la 6ème décennie de vie comme le montre l'étude de S.Saeed, de M.Amouri, de U.Wollina, K.A.Kovás, Dinesh .Sariya et la nôtre."

On note également que la 5ème décennie est nettement touchée par les MC, surtout au cours des 10 dernières années, comme dans l'étude de K.Oualla, Mudita.Dupta et Maurice E. Asuquo.

Dans notre contexte marocain la moyenne d'âge d'apparition des MC, dans la série de K.Oualla faite au CHU Hassan 2 de Fès et de N.Akllal faite au CHU Ibn Sina à Rabat, appartenait à la 5ème décennie de vie alors que dans la nôtre à la 6ème décennie.

Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer par la dissemblance de nos bases de données ; à vrai dire les 2 séries marocaines n'ont pas inclus les MC a point de départ cutané contrairement à nous.

1.3. Le Sexe :

Nos résultats montrent une prédominance des métastases cutanées chez les hommes par rapport aux femmes (7 cas/3 cas).

Tableau 11 : Répartition des patients selon le sexe en fonction des auteurs

Auteur Et Année de Publication	Pays	Nombre de cas	Nombre de Femmes	Nombre d'hommes
Saeed.Saadia 2004	Floride- Etats unis	77 cas	2 Femmes	75 hommes
U.Wollina 2004	Dresde- Allemagne	11 cas	7 femmes	4 Hommes
N.Akallal 2005	Rabat-Maroc	8 cas	1 Femme	7 Hommes
M.Badwey Abdel Naser 2007	Caire- Égypte	4 cas	3 Femmes	1 Homme
Dinesh.Sariya 2007	Philadelphie- Pennsylvanie	51 cas	30 femmes	21 Hommes
K.Oualla 2012	Fès- Maroc	12 cas	8 Femmes	4 Hommes
JAS. Sittart ^[87] 2012	São Paulo - Brésil	209 cas	144 Femmes	65 Hommes
K.A.Kovacs 2013	Budapest- Hongrie	80 cas	37 Femmes	43 Hommes
Tchin.Darre 2015	Togo-Lomé	32 cas	Sex ratio F/H =	2.2
M.Amouri 2015	Sfax- Tunisie	8 cas	Sex ratio H/F =	1.06
Maurice E.Asuquo 2016	Calabar- Nigeria	5 cas	3 Femmes	2 Hommes
Mudita.Gupta 2017	Shimla - inde	14 cas	7 Femmes	7 Hommes
Notre série	Meknès- Maroc	10 cas	3 Femmes	7 Hommes

Comme le montre le tableau ci-dessus dans 7 séries on note une prédominance des MC chez la gente féminine, selon JAS.Sittart le cancer du sein est la cause principale des métastases cutanées, et d'ailleurs c'est l'étiologie la plus fréquente dans les séries de T.Darre , S.Chu Sung Hu^[42], Inmaculada Alcaraz ^[29], Maurice E.Asuquo, K.Oualla et U.Wollina, ceci explique la prédominance des MC chez les femmes.

Pour ce qui est de notre série la prédominance masculine pourrait s'expliquer par le biais de recrutement qui, du fait du statut militaire de l'hôpital My Ismaeil, est majoritairement masculin.

De plus les cancers chez la femme sont pris en charge dans des structures à part "Fondation Lalla Salma " de lutte contre les cancers, ceci explique le nombre réduit de femmes dans notre série.

.2.Etude clinique :

.2.1.Mode de révélation :

Les métastases cutanées étaient révélatrices de la néoplasie primitive chez (40%) de nos patients, chez 50 % de nos patients elles sont apparues au cours de l'évolution de la néoplasie primitive, et chez 1 patiente (10%) la métastase cutanée était le signe de récurrence d'une néoplasie primitive traitée anciennement (après 6 ans).

Tableau 12 : Mode de révélation des métastases cutanées selon les séries

Auteur et année de publication	MODE DE REVELATION DE LA METASTASE CUTANEE			
	Révélatrice de la tumeur primitive	Au cours de l'évolution de la tumeur primitive	Apparition simultanée	Signe de récurrence d'une Tumeur déjà traitée
S.Saeed 2004	7.2%	75.3 %	7.8%	1.3%
N.Akllal 2005	75%	25 %	0%	0%
Dinesh Sariya 2007	12%	88%		
K.Oualla 2012	58.33%	41.66%	0%	0%
K.A.Kovacs 2013		56.25%	43.75%	0%
Maurice E. Asuquo 2016	60%	0%	0%	40%
Mudita.Gupta 2017	28.5%	71.5%	0%	0%
<i>Notre série</i>	40%	50%	0%	10%

Comme le montre le tableau ci-dessus dans la série de S.Saeed, Mudita_Gupta, Dinesh Sariya, K.A.kovacs et M.amouri comme dans notre série les métastases cutanées sont principalement apparues au cours de l'évolution de la néoplasie primitive ; alors que dans les séries de K.Oualla, Maurice E. Asuquo et N.Akllal elles étaient principalement révélatrices de la tumeur primitive. Un autre mode de révélation moins fréquent décrit par K.A.kovacs et S.Saeed, celui de l'apparition simultanée de la tumeur primitive et de la métastase cutanée. Les métastases cutanées peuvent également être le signe de récurrence d'une tumeur maligne traitée anciennement avec des délais arrivant jusqu'à 22 ans, c'est le cas d'une patiente décrite par S.Saeed ayant été traitée pour un néo du sein et qui s'est présentée après 22 ans pour une lésion cutanée métastatique.

L'apparition de la métastase cutanée au cours de l'évolution d'une tumeur primitive connu quoiqu'il ne soit pas phénomène fréquent reste prévisible. Toute éruption cutanée chez un patient connu porteur d'une néoplasie primitive doit alerter le médecin traitant et doit faire penser au premier lieu à une probable localisation cutanée secondaire.

En vue de l'augmentation de la fréquence des MC dans les études récentes, on voit qu'il serait nécessaire d'inclure un examen dermatologique périodique dans le suivi de base chez tous les patients cancéreux.

Mais ce qui mérite une plus grande attention sont les métastases qui révèlent la néoplasie primitive.

En effet chez plusieurs patients la métastase cutanée se voit révélatrice d'une tumeur primitive sournoise et est le premier signe évocateur chez un patient en bonne santé.

La sensibilisation de la population sur l'importance de la consultation dermatologique doit faire partie de nos objectifs afin d'éviter des retards diagnostics et améliorer l'espérance de vie.

.2.2.Délai de consultation :

Le délai moyen entre l'apparition de la lésion cutanée et la consultation médicale dans notre série est de 11.3 mois. Le plus bref délai était de 2 mois, chez un patient avec un nodule sous cutané du cuir chevelu qui évoluait rapidement et qui était révélateur d'une tumeur primitive initialement inconnue, et le plus long est de 24 mois chez une patiente traitée chirurgicalement pour un carcinome de la vulve et qui a présenté 6 ans après un nodule inguinal évoluant progressivement sur une durée de 24 mois.

Tableau 13 : Délai moyen de consultation après l'apparition de la lésion cutanée

Auteur et année de publication	Délai moyen de consultation
U.Wollina 2004	9.75 mois
N.Akllal 2005	5 mois
M.Badawy 2007	3.9 mois
Maurice E.Asuquo 2016	3.75 mois
Notre série	11.3 mois

Dans la série de U.Wollina le délai moyen de consultation était de 9.75 mois, chez N.Akllal il était de 5 mois, dans la série de M.Badawy le délai moyen était de 3.9 mois et chez Maurice E.Asuquo il était de 3.75 mois .Le plus bref délai de consultation dans toutes les séries est de 6 semaines chez une patiente traitée anciennement pour un cancer du sein

La comparaison des résultats des différentes séries montre qu'on présente le délai de consultation le plus long. Ceci pourrait s'expliquer par le caractère indolent, asymptomatique et peu inquiétant des lésions cutanées. N'amenant pas les patients suivis pour une néoplasie à consulter dans les plus brefs délais " Tout ce qui ne fait pas mal n'est pas méchant ".

Une sensibilisation des patients ainsi qu'un suivi en dermatologie doit être de mise afin de détecter précocement les métastases cutanées.

.2.3. Caractéristiques cliniques de la métastase cutanée :

2.3.1. Siège :

Dans notre échantillon les métastases cutanées étaient localisées au niveau :

Du cuir chevelu (n=26.66%), visage (n=6.66%), du cou (n=20%), du tronc (n=33.3%), membre supérieur (n=13.3%).

Tableau 14 : siège des métastases cutanées dans les séries

Auteur Année de publication	SIEGE DE LA METASTASE CUTANEE						
	Cuir chevelu	Visage	Cou	Tronc	Mb sup	Mb inf	Autre
S.Saeed 2004	7%	12%	9%	40%	8%	10%	
K.Oualla 2012	8.3%	8.3%	16.66%	58.3%	8.3%	0%	
JAS.Sittart 2012	14.81%	1.85%	8.79%	62.49%	6.48%	1.85%	Aisselle :2.77% oreille :0.46%
M.Amouri 2015				91%			
T.Darre 2015	17.6%			65.7%	15.7%		
Mudita.Gupta 2017	28.5 %			78.4%		14.2%	
Notre série	26.66%	6.66%	20%	33.3%	13.3%		

En comparant les résultats des différentes séries, il est remarquable que la localisation préférentielle des métastases cutanées soit le tronc, suivi par la tête et le cou, les membres et les aisselles.

Tableau 15 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur primitive et de la métastase cutanée.

Patient	Age	Site de la tumeur primitive	Site de la métastase cutanée
1	57 ans	Cuir chevelu	Cuir chevelu
2	63 ans	Cuir chevelu	Cuir chevelu
3	58 ans	Poumon	Visage, cou
4	69 ans	Poumon	Cuir chevelu
5	39 ans	Bronchique	Thorax, Abdomen, Dos
6	61 ans	Bronchique	Cuir chevelu
7	85 ans	Sein	Thorax
8	54 ans	Sein	Cou, thorax, Abdomen, bras
9	65 ans	Gastrique	Cou-Abdomen-Bras
10	58 ans	Vulve	Inguinale

Dans notre série la majorité des métastases cutanées se sont développées à proximité de la tumeur primitive.

Ceci n'est pas la règle générale, car comme il a été décrit dans plusieurs séries la métastase cutanée ne siège pas obligatoirement au niveau de la zone cutanée la plus proche de la tumeur primitive, sa distribution régionale, n'est pas toujours prédictible. Parfois son siège est en rapport avec la tumeur primitive et le mécanisme de dissémination métastatique.^[30-31]

Elle peut gîter n'importe où sur la cartographie cutanée du corps humain, et seul le sein et l'ombilic (appelé nodule de sœur Marie Joseph) se voient au voisinage de la tumeur primitive ^[29]

2.3.2. Nombre :

Dans notre échantillon 80% de nos patients (8 patients) avaient des métastases cutanées multiples, alors que 20 % seulement (2 patients) se sont présentés avec une métastase cutanée unique.

Dans les séries de N.Akllal, de M.Badawy, Mudita.Gupta, M.E.Asuquo et de K.Oualla comme dans la nôtre les métastases cutanées étaient majoritairement multiples. Contrairement aux séries de S.Saeed, Dinesh .Sariya, M.Amouri et de U.Wollina celles-ci étaient majoritairement Uniques.

Il est difficile de tirer des conclusions sur ce point. Mais des interrogations demeurent:

Les lésions multiples sont-elles de retard diagnostique ? S'agit-il d'un retard de diagnostic de la tumeur primitive ? D'un retard de traitement ? Serait-il en rapport avec la nature histologique de la tumeur primitive ? ...

2.3.3. Taille :

La taille moyenne de la métastase chez nos patients était de 22 mm (5-60 mm).

Dans la série de M.Amouri la taille moyenne était de 32 mm.

Dans les autres séries la taille moyenne des métastases cutanées n'a pas été précisée.

2.3.4. Aspect clinique :

La présentation clinique la plus fréquente des métastases cutanées est nodulaire, mais celle-ci n'est pas la règle générale. Les métastases cutanées ont un polymorphisme clinique important et peuvent se voir sous différentes formes incluant : " les métastases érysipéloïdes, les métastases d'allure scléreuse (morphé-like), les métastases allopéciantes du cuir chevelu, le nodule de sœur marie joseph, les métastases hepétiformes - zostéiformes, les métastases d'aspect angiomateux et les métastases dites greffés consécutive à un geste médicale. [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38]

Ainsi dans notre série Les lésions étaient le plus souvent nodulaires (80%), indolores (70%), fermes (50%), mobiles (40%), dures (40%) et recouvertes d'une peau normale (40%).

Certaines lésions étaient ulcéro bourgeonnantes (10%) ou végétantes (10%), douloureuses (20%), fixes (20%), saignantes au contact (30%), à contours irréguliers (20%), cratériformes au centre (20%).

Le plus souvent elles rappelaient l'aspect des métastases cutanées, chez 1 patient elles étaient traitées comme folliculite du visage, chez un autre elles faisaient penser à des kystes sébacés ou des loupes et chez 2 patients elles avaient l'aspect d'un primitif cutané.

Dans les séries de : M.Amouri, N.Akllal, K.Oualla, U.Wollina, S.Saeed, T.Darre, JAS.Sittart l'aspect des métastases cutanées étaient le plus souvent nodulaire. Les nodules étaient dans les séries de M.Amouri, T.Darre, S.Saeed, U.Wollina, N.Akllal et K.Oualla plutôt recouverts d'une peau saine alors qu'elles étaient le plus souvent ulcérées dans la série de JAS.Sittart. Habituellement ces nodules étaient indolores, mobiles, fermes et irréguliers.

S.Saeed et K.Oualla ont décrits des cas présentant des lésions érythémateuses faisant évoquer un érysipèle, un angiome ou un hématome, un autre aspect a été décrits par JAS.Sittart, S.Saeed et U.Wollina celui de l'herpès-zona, il y avait également des lésions morphé-like décrite par U.Wollina et JAS.Sittart.

Des cas de lésions végétantes et ulcéro bourgeonnante ont été décrites par T.Darre.

L'aspect clinique des métastases cutanées est loin d'être univoque. Ce polymorphisme fait errer le diagnostic que seul l'examen histologique peut confirmer.

[39] [40]

.3. L'intervalle d'apparition par rapport à la tumeur primitive :

L'intervalle d'apparition de la métastase cutanée par rapport à la tumeur primitive est variable selon les séries, dans notre échantillon il a varié entre 1 semaine et 6 ans avec une moyenne de 6mois.

Tableau 16 : intervalle d'apparition de la métastase cutanée par rapport à la tumeur primitive

Auteur	Intervalle d'apparition de la MC par rapport à la tumeur primitive
K.Oualla	6 mois
K.A.kovacs	23.6 mois
M.Badawy	27.6 mois
S.Saeed	33 mois
Mudita.Gupta	36 mois
Dinesh Sariya	36 mois
M.Amouri	43 mois
N.Akllal	60 mois
Notre série	6 mois

Dans la série de N.Akllal l'intervalle moyen d'apparition de la MC était de 60mois, chez M.Amouri il était de 43 mois, chez Mudita Gupta et Dinesh Sariya il était de 36 mois, chez S.Saeed de 33 mois, de 27.6 mois chez M.Badawy, de 23.6 mois chez K.A.Kovacs et de 6 mois chez K.Oulla.

Le délai le plus long était de 22 ans décrit par S.Saeed.

Comme le montre le tableau ci-dessus, il y a concordance entre les résultats de notre série et ceux de K.Oualla faite au CHU de fes, avec un intervalle moyen d'apparition de la MC de 6 mois dans les 2 séries.

On note que l'intervalle d'apparition de la MC est très inégal et variant dans les différentes séries. Mais comment peut-on expliquer cette durée brève dans notre série et celle de K.Oualla par rapport aux autres séries marocaine et maghrébine (N.Akllal et M.Amouri) qui présentent les délais les plus longs d'apparition de la MC.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette fluctuation mais aucune n'est affirmative,

est-ce la nature de la tumeur primitive ? Son caractère évolutif ? Sa voie de dissémination ?

La prédisposition génétique du patient ? Ces habitudes alimentaires et son mode de vie ?

Ou y a-t-il d'autres éléments cachés incriminés dans l'apparition des MC ?

.4.Analyse Histologique :

Un diagnostic spécifique de la métastase cutanée requiert une étude histopathologique car la clinique n'est pas utile au diagnostic différentiel, les MC des différentes néoplasies profondes peuvent montrés des similarités dans leur apparence clinique. [29]

L'étude anatomopathologique est alors indispensable, elle permet déjà de confirmer le diagnostic et de préciser le type histologique de la lésion cutanée. Mais celle-ci peut être parfois insuffisante et ne permet pas de trancher sur l'origine de la tumeur primitive.

En fait, si l'examen histologique ne donne pas toujours le diagnostic de la lésion originelle, il précise souvent qu'il s'agit de métastase d'une tumeur qu'il faut donc essayer d'identifier. [40]

Le degré de différenciation de la métastase peut permettre de retrouver la tumeur primitive.

Ainsi, dans le cas où la métastase est moyennement ou bien différenciée par rapport à la tumeur primitive, on la rattache au cancer primitif déjà diagnostiqué. Par contre, lorsque la métastase est peu différenciée ou indifférenciée, l'immunohistochimie s'avère nécessaire pour identifier l'origine cellulaire de la tumeur primitive. [29] [40]

Dans notre série le type histologique le plus fréquent est l'ADK 60% suivie du carcinome 40%.

L'ADK est le type histologique le plus fréquent dans la série de S.Saeed arrivant à 40.3%, suivi du mélanome 18.2% et le carcinome à cellules squameuses 15.6%.

L'ADK est de 59.4 % dans la série de T.Darre par rapport à 25% de cas de carcinomes et de 3.1 % de mélanomes.

Le type histologique de la MC dépend du type de la tumeur primitive.

Tableau 17 : Les tumeurs primitives retrouvées :

Auteur	Sein	Poumon	Gastro-intestinal	Géno-urinaire	Rénal	thyroïdienne	Tumeurs cutanées y compris le mélanome	Indéterminée
S.Saeed	5.2%	28.6%	14.2%	10.4%			27.3%	7.8%
U.Wollina	18.8%	36.36%	18.18%	9.09%	9.09%	9.09%		
K.Oualla	50%	25%	8.3%					
JAS.Sittart	63.19%	38%	27.39%	11.63%	8.22%	2.22%		20.63%
T.Darre	43.7%		25%			3.1%	3.1%	
M.amouri	34.2%	31.42%	8.56%	8.56%		2.85%		8.57%
K.A.kovacs		26.25%	45%	8.75%	8.75%			
M. Gupta	28.5%		14.2%					
Notre série	20%	40%	10%	10%			20%	

Dans les différentes séries la tumeur primitive la plus commune chez les hommes était le cancer broncho-pulmonaire alors que chez les femmes la tumeur primitive la plus fréquente était le cancer du sein. Suivie par ordre décroissant des : cancers gastro intestinaux, génito urinaires, rénaux, les tumeurs cutanées y compris les mélanomes, endocrines et les tumeurs d'origine indéterminée.

Sans oublier quelque cas cité de cancers hépatiques, ORL, muqueuse orale, la bouche, la langue, les leucémies et les lymphomes.

Il est difficile pour les cellules cancéreuses de survivre en dehors de leur site d'origine, mais les cellules métastatiques peuvent survivre facilement si le site secondaire a des caractéristiques similaires au site d'origine. [42]

Les canaux galactophoriques (lieu d'origine de la majorité des cancers de seins) et parce qu'ils ont les mêmes origines embryologiques que les annexes cutanées, le derme fourni alors un environnement favorable pour la survie et la colonisation de leurs métastases cutanées.

Ceci explique partiellement le taux élevé des métastases cutanées en cas d'ADK mammaire par rapport aux ADK gastro intestinaux. [42][43]

.5.L'étude immuno-histochimique :

Dans le cas où la métastase est moyennement ou bien différenciée par rapport à la tumeur primitive, on la rattache au cancer primitif déjà diagnostiqué. Par contre, lorsque la métastase est peu différenciée ou indifférenciée, l'immunohistochimie s'avère nécessaire pour identifier l'origine cellulaire de la tumeur primitive. [29]

Les marqueurs immunohistochimiques sont parfois nécessaires pour préciser l'origine de la tumeur primitive.[44] Ils montrent l'algorithme diagnostique qui doit être appliqué dans le cas de MC indifférenciées. La batterie de marqueurs basique

recommandée inclue le CD45 pour les tumeurs lymphoïdes , le pancytokeratine AE1/AE3 pour la majorité des carcinomes, le s100 pour les mélanomes et le CD34 pour les tumeurs vasculaires et les leucémies . La seconde batterie de marqueurs recommandée inclue les marqueurs lymphoïdes (CD3 ET CD20), les marqueurs épithéliaux tel que l'épithelial membrane antigen et l'antigène carcinoembryonique, le chromogranin pour les tumeurs neuroendocriniennes, prostate specific antigen et l'acide phosphatasique pour le carcinome prostatique, wilms tumor protein pour le carcinome ovarien, CDX2 pour les carcinomes intestinaux et le Hep par1 pour les carcinomes hépato cellulaires.[45] [46]

Les études ultra structurelles peuvent être utiles dans l'identification de certaines tumeurs indifférenciées. Les desmosomes peuvent être observés dans les carcinomes, les vacuoles cytoplasmiques dans les adénocarcinomes, les mélanosomes dans les mélanomes et les granules neurosécrétrices dans les tumeurs neuroendocriniennes. Sauf que ces études ultra structurelles sont longues, couteuses et indisponibles dans les plus grands centres spécialisés. [47][28]

Ceci dit que l'étude immunohistochimique est plus utile dans la pratique médicale.

Tableau 18 : Immunophénotypage des métastases des principaux carcinomes :

Tumeur Primitive	Marqueurs immunohistochimiques
Sein	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentin (-), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
ADK du poumon	CK7 (+), CAM 5.2 (+), CEA (+), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Colon et rectum	CK20 (+), CAM 5.2 (+), CK17 (-), CK19 (+), CEA (+), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Estomac	CAM 5.2 (+), vimentin (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Prostate	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CD5/6 (-), CK17 (-), CEA (-), vimentin (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Pancréas	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentin (-), TTF-1 (0), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (+)
Rein	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CEA (-), TTF-1 (-), Ca-125 (-), ER (-), CD10 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Neuroendocrine	CK20 (-), CK5/6 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Carcinome épidermoïde	CK7 (-), CK20 (-), CK5/6 (+), CK17 (+), TTF-1 (-), CA19.9 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), CD10 (-), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)

(+) Indique : toujours positif ; (-) indique : négatif sauf exception ; Abbreviations: Ber-EP4, human epithelial antigen; CA :carcinoid antigen; CEA: carcinoembryonic antigen; CK : cytokeratin; ER: estrogen receptors; TTF : thyroid transcription factor; WT-1:Wilms' tumor protein. Abbreviations: Ber-EP4, human epithelial antigen; CA : carcinoid antigen; CEA, carcinoembryonic antigen; CK :cytokeratin; ER: estrogen receptors; TTF:thyroid transcription factor; WT-1:Wilms' tumor protein. [28]

.6. Bilan d'extension :

Une fois le diagnostic de métastase cutanée est retenu soit par l'étude anatomopathologique uniquement soit par l'étude immuno histochimique, un bilan d'extension est à ce moment nécessaire et permet de rechercher d'autres localisations de la néoplasie primitive.

La première étape du bilan d'extension est clinique : un bon examen général permet de rechercher d'éventuels signes évocateurs d'une extension au niveau des différents organes et la recherche de signes paranéoplasiques celui-ci va guider la prescription d'examens paracliniques nécessaires pour l'étude de l'extension de la tumeur primitive.

Le PET-SCAN est le meilleur bilan d'extension en cas de métastases cutanées, mais il peut donner un grand nombre de faux positifs, le PET – computed tomography est plus utile, Mais le PET peut sous classer parfois les tumeurs, et quelque métastases et certaines lésions cérébrales peuvent passer inaperçues.^[47] ^[48]

Dans notre série le PET-SCAN a été réalisé chez 1 seul patient. Il est revenu en faveur d'un hyper métabolisme au niveau : *du cuir chevelu * Adénopathie jugulo-carotidienne gauche * parenchyme pulmonaire et alvéolaire droit, * surrénalien gauche.

La raison pour laquelle cet examen n'a pas été réalisé chez tous nos patients c'est son indisponibilité au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, la structure la plus proche garantissant ce service est de plus de 152 Km de Meknès.

Même si le prix du PET-SCAN est exorbitant dans les autres structures médicales, la prise en charge est assurée pour nos patients militaires, et donc le cout n'est pas problématique dans notre contexte.

La radiographie pulmonaire a sa place dans le bilan d'extension et permet l'étude la cage thoracique et de son contenu, ainsi que les parties molles.^[49]

L'utilisation de l'échographie abdominale est aussi de mise dans le bilan d'extension des métastases cutanées.^[49]

La TDM est un examen de référence dans le bilan d'extension des tumeurs à localisations cutanées.^[50]

La scintigraphie osseuse est l'examen de référence dans la recherche des métastases osseuses.

Dans notre contexte le premier bilan d'extension demandé en cas de métastase cutanée est Une TDM cérébral-cervico-thoraco-abdomino-pelvienne. C'est le bilan de première intention qui a été demandé chez tous nos patients. En suite selon les résultats et selon la symptomatologie clinique du patient d'autres examens seront demandés (Scintigraphie osseuse....).

Le couple étude histologique + bilan d'extension permettent de classifier la tumeur afin de choisir le traitement adéquat.

.7.Biologie :

Le bilan biologique a été rarement décrit dans les différentes séries réalisées, ceci peut s'expliquer par le fait que le bilan biologique n'apporte pas grand-chose dans le diagnostic de la métastase cutanée, mais il est toujours demandé et permet de rechercher les perturbations biologiques associées, notamment un syndrome paranéoplasique biologique ou d'autres anomalies, on se basant sur les antécédents pathologiques personnels de chaque patient et de son état clinique.

Dans la série de Maurice E. Asuquo_fait au Nigéria l'hémogramme a été demandé chez tous les patients, et le dosage de l'ACE était légèrement élevé demandé chez un seul patient porteur d'un néo du colon.

.8.Traitement :

L'approche thérapeutique des métastases cutanées est basée sur la bonne gestion de la tumeur primitive si elle a été identifiée. La présence d'autres métastases surajoutées à la métastase cutanée ce qui est le cas le plus fréquent, fait que la chimiothérapie dirigée contre la tumeur primitive soit la seule option qui permet d'atteindre une rémission complète. [51][52]

La chirurgie et la radiothérapie sont souvent utilisés pour traiter les métastases cutanées, toutefois aucune augmentation de la survie n'a été démontrée et le but de ces traitements est purement palliatif. [53] [54]

il a été suggéré que la chirurgie pourrait augmenter la survie des patients porteurs de métastases cutanées d'un primitif pulmonaire ou digestif. [54] [79]

La radiothérapie avait donné une rémission complète et des soins palliatifs durables dans certains cas de MC de carcinomes rénaux. [61]

1 étude a démontré que la curiethérapie pulsée a réussi à contrôler 41 cas (89%) entre 46 cas de MC d'origine mammaire. [62] L'application locale de 6% de miltefosine avait donné des résultats en comparaison avec le placebo chez des patients porteurs de MC d'origine mammaire dans une étude randomisée. [63]

Dans une autre étude 10 patients porteurs de MC d'origine colique et mammaire été traité par des injections intra tumorales recombinant les anticorps ErbB2/HER2 avec une rémission complète dans 4 cas. [64]

Des cas de métastases cutanées d'un mélanome traités par imiquimod ont également été publiés. [54]

D'autres méthodes locales telles que l'électrochimiothérapie, électrocoagulation et l'électrovaporation ont également été utilisées. Dans une étude l'électro chimiothérapie par le bléomycine incluant 174 nodules chez 52

patients porteurs de néo du sein, une rémission complète a été observée chez 80% des cas après des applications répétées. [54]

Le traitement palliatif adéquat des MC inclue le contrôle de la douleur, du prurit de la surinfection bactérienne et dans certains cas de l'odeur désagréable. [64-79] Si ceux-ci sont nombreux et volumineux et ne peuvent pas être enlevés chirurgicalement.

Les lésions très douloureuses et multiples regroupés peuvent être irradié alors qu'une petite lésion cutanée unique peut être traitée chirurgicalement. [80]

La chimiothérapie systémique est le gold standard dans le traitement de la maladie métastatique, le choix de la chimiothérapie dépend de la tumeur primitive.

Notre prise en charge thérapeutique rejoint le gold standard, puisque la chimiothérapie systémique était le premier recours dans la pratique médicale du service d'oncologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès chez tous nos patients, qui présentaient des métastases surajoutées aux métastases cutanées. Tous nos patients traités, ont bénéficié d'une chimiothérapie systémique selon le stade tumorale et selon la nature de la tumeur primitive.

Aucun autre traitement spécifique à la métastase cutanée cité ci-dessus n'a été utilisé, puisque aucun n'a prouvé sa grande efficacité quant au traitement des métastases cutanées.

.9.Le Pronostic :

La présence d'une métastase cutanée mime le plus souvent une dissémination systémique de la pathologie cancéreuse avec un risque de mortalité élevée, cependant le pronostic varie considérablement selon le type de la tumeur primitive. Les MC apparaissent seules en l'absence d'autres métastases à distance que dans 6.4 % à 7.8

% des cas. Néanmoins il paraît que les récents progrès de la chimiothérapie ont considérablement augmentés la survie. [28]

Une étude rétrospective a été réalisé par Schoenlaub et al dans le laboratoire d'histopathologie cutanée à strasbourg entre 1950 et 1996 afin d'étudier le taux de survie des patients après le diagnostic de MC, 228 patients porteurs de métastases cutanées ont été diagnostiqués. Le taux moyen de survie chez ces patients était de 6.5 mois en moyenne (22.8-43.8 ans) le taux de mortalité était de 13% à 1 mois, de 48% à 6 mois et de 64% à 12 mois. La moyenne d'âge de survie selon la tumeur primitive était de 2.9 mois pour le carcinome pulmonaire, 13.5 mois pour le mélanome et 13.8 mois pour ce carcinome mammaire. [81]

Une autre étude faite par "Benmously et al " montre que la survie moyenne après le diagnostic de MC est dans 50% des cas à 6 mois. [28]

Tableau 19 : Répartition des séries selon sa durée de survie moyenne

Auteur	durée de survie moyenne
M.Amouri	17.2 mois
K.Oualla	10.5 mois
S.Saeed	7.5 mois
N.Akllal	6 mois
Schoenlaub et al	6.5 mois
Benmously et al	6 mois
Notre série	3 mois

Dans la série de M.Amouri le temps moyen de survie était de 17.2 mois le plus élevé dans toutes les séries, chez K.Oualla il était de 10.5 mois en moyenne les survivants étaient porteurs de néo mammaires, chez S.Saeed il était de 7.5 mois et chez N.Akllal de 6 mois, le temps le plus cours est celui de notre série estimé à 3 mois.

La variabilité du temps de survie dépend au premier lieu de la tumeur primitive, le pronostic serait défavorables chez les patients porteurs d'un carcinome pulmonaire ou colo-réctal par rapport à ceux porteurs d'une néoplasie mammaire, l'extension et le nombre de métastases systémiques joue également un rôle important dans le pronostic des patients porteurs de MC.

La découverte de MC chez un patient reste un signe de mauvais pronostic avec un risque de mortalité élevé.

CONCLUSION

Les métastases cutanées même si elles sont rares existent et surviennent au cours de l'évolution de la pathologie tumorale.

Leur moment d'apparition pose problème, puisque chez un bon nombre de patients, les métastases cutanées sont le premier signe clinique qui révèle une tumeur primitive qui était jusque-là inconnue. La gravité de la situation est liée au fait que cette MC est le plus souvent associée à d'autres métastases d'organes, et survient à un stade très évolué de la pathologie tumorale. Le caractère indolent et peu inquiétant des lésions cutanées, ainsi que la négligence et l'ignorance de nos patients expliquent les délais tardifs de consultation et les diagnostics à des stades très avancés de la pathologie tumorale. La sensibilisation de la population est nécessaire et pourrait améliorer le pronostic chez un grand nombre de patients.

Ce n'est pas tout car la survenue de la métastase cutanée est plus importante chez les patients connus porteurs et suivis pour une néoplasie primitive. L'aspect clinique bénin de la MC peut induire le médecin traitant en erreur et errer le diagnostic chez un grand nombre de patients.

Une consultation spécialisée trimestrielle devrait être instauré chez tous les patients suivis pour des pathologies tumorales.

L'éducation du patient sur l'importance de l'auto contrôle et la consultation devant l'apparition de n'importe qu'elle lésion cutanée est nécessaire, ceci concerne également les patients guérit de cancers et qui peuvent présenter des MC comme signe de récurrence.

Le traitement des métastases cutanées reste uniquement palliatif, il est basé sur la chimiothérapie systémique puisque les MC sont le plus souvent associées à des métastases multiples.

Le pronostic des MC est péjoratif, nous devons déployer tous nos efforts afin de bien sensibiliser non seulement la population mais également le corps médical.

RESUME

RESUME

Les métastases cutanées sont des foyers cancéreux secondaires de la peau, elles sont rares mais pas inhabituelles. Elles se développent soit à proximité de la tumeur primitive soit à distance de celle-ci.

A travers cette étude rétrospective étalée sur 6 ans de (2011 à 2016), portant sur 10 cas de métastases cutanées colligées au service de dermatologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès nous avons déduit ce qui suit :

- Le sexe- ratio H/f est de 2.3, l'âge moyen est de 60.9 ans avec des extrêmes allant de 54 ans à 85 ans, et une prédominance des cas au cours de la 6ème décennie.

- Les métastases cutanées sont apparues majoritairement au cours de l'évolution de la tumeur primitive, avec un délai moyen entre l'apparition de la MC et la consultation médicale de 11.3 mois. Le siège préférentiel des MC dans notre série était le tronc, alors que le visage était le moins touché. Les MC étaient dans la majorité des cas multiples, la taille moyenne était de 2.2 cm et l'aspect clinique était le plus souvent nodulaire, indolore, ferme, mobile, dure et recouvert d'une peau normale. L'intervalle moyen d'apparition par rapport à la tumeur primitive était de 6 mois et la tumeur primitive la plus fréquente dans notre série était d'origine broncho-pulmonaire.

- L'Adénocarcinome (60%) était la forme histologique la plus fréquente suivie du carcinome épidermoïde (40%).
- Le bilan d'extension a montré que les métastases cutanées étaient chez la totalité de nos patients associées à d'autres métastases d'organes.
- Seulement 70 % de nos patients ont été suivis. 30% ont été perdus de vue. Une seule patiente a été traitée chirurgicalement par patey emportant la MC.

La chimiothérapie systémique était le traitement médical de base, aucun traitement spécifique de la MC n'a été instauré.

- L'évolution était défavorable, puisque 40% patients parmi les 60% patients suivis sont décédés à environ 3 mois après le diagnostic de la MC.
- Les métastases cutanées sont un signe de mauvais pronostic, et surviennent le plus souvent à un stade tardif au cours du développement de la pathologie tumorale, ils sont également annonceur de la récurrence.

La bonne prise en charge thérapeutique et le suivi régulier des patients pourraient aider à réduire la fréquence des MC.

D'autre part les MC peuvent révéler une néoplasie sous-jacente. Mais son caractère asymptomatique rend le dépistage précoce assez difficile. Une sensibilisation de la population permettrait de palier à cette insuffisance.

SUMMARY

-Cutaneous metastasis is a condition where cancers originating from various parts of the body spread to the skin. There are rare but not unusual. They develop either near the primary tumor or at a distance from it.

-Through this retrospective study rendered over 6 years period from 2011 to 2016. 10 patients were selected from the dermatology department of Moulay Ismail's Hospital in Meknes we deduced the following :

-The sex- ratio M/F is 2.3, the average age is 60.9 years with extremes ranging from 54 years to 85 years, and a predominance of cases during the 6th decade.

-Skin metastases appeared mostly during the evolution of the primary tumor, with an average delay between the onset of MCs and the medical consultation is 11.3-months. The preferred seat of the MCs in study was the trunk, while the face was the least affected. The MCs were in most cases multiple, the average size was 2.2 cm and the clinical appearance was mostly nodular, painless, firm, mobile and covered with normal skin. The mean interval of onset relative to the primary tumor was 6 months and the most common primary tumor in our study was of bronchopulmonary origin.

- Adenocarcinoma (60%) was the most frequent histological form followed by squamous cell carcinoma (40%).
- The extension report showed that cutaneous metastases were in the totality of cases associated with other organ metastases.
- Only 70% of our patients were followed up, 30% were lost to follow-up.

Only one patient was surgically treated by patey taking the MCs.

Systemic chemotherapy was the basic medical treatment and no specific treatment for MCs was initiated.

- Evolution was unfavorable, as 40% of the 60% of patients followed died at about 3 months after diagnosis of MCs.
- Skin metastases are a sign of poor prognosis, and occur most often at a late stage during the development of tumor pathology, they are also an indicator of recurrence. Proper therapeutic management and regular patient monitoring may help reduce the incidence of MCs. On the other hand, MCs may reveal underlying neoplasia. But its asymptomatic character makes early screening difficult. Awareness of the population would help to alleviate this sufficiency.

مطى

للنقىللجلدى بحالة موضىة تكن فى ذشارنا نوى على مسدى الجل دلخلائلطانى قناجة عن م
أولى أصلى موجد فى هؤ منمذ تلف أضا لجلد م تطوالونقىللجلدىة لمبالقرب من موضالعور م لأولى
أو عنعد.

من خلاهاأهر اسدةالرجعىالممددة على 6 ذوات من 2011 إلىغاية 2016 عن 10 حالات من
النقىللجلدىة والآتى مجعها مقس م لأمر طرالجلدىةلمس تش فى العسكرى مولاي إسماعىل بك نلس قصلنا إلى
ماىلى :

نسبة الجش تكرأ ذئى ز 2.3 م توسط السن 60.9 ذة ،كانت تراوح اعمار المضى ما بين 54
سنة و 85 ذة.

-ظهرتالونقىللجلدىة فى أغلب لأىن خلال تطوالور م لأصلى الذبث للم دائم توسطة ما بين
ظهوالونقىللجلدىة وما بلى اسذشارالظببىة هو 11.3 أشهر. الموضع لأساسىللونقىللجلدىة هو الجذع.
النقىللجلدىة كما ذتعدد فى غالب لأىن بم توسط الج م 2.2 م. كن الظهرالسرىرلىلنقىللجلدىة عقىدىة
، غىو لمة مغطى بقشر قلىم عقا دى لى فصل الزمنى لم توسط بنضهوالونقىللجلدىة فالور م الاصلى هو 6
أشهرالور م الذبث لأصلى لأكثرىو عافى اسذنا من صدر نوى.

-الشكل النسى لأكثرىو عاهو سرطالغدىة 60% نبلا بة ل 40% الور الظمهارىالذخاعىة
الخلوى .

-ظهرتقرىلرتم دى دالونقىللجلدىة نذمى المضى مر فوقه نقلات فى لأجهزة الاخرى.

- 70% فقط من موضا نالقولالرعالىطة بىة ، و 30% لذتت معهم م.

-مرضىة لحد فقط عولجتجر لجلل الالذى المرىن اذقم لملونقىللجلدىة.

-كن العالج الكىمىائى هو العالج لى لأساسىل مسذعمل أى علاج دلونقىللجلدىة.

- كن تطورا الحالاتسىنا ، حىثو فى 40% من 60% من المضى فى ضون 3 أشهر بعد تشخىن

النقىللجلدىة .

تعدّ بلونقيل الجلديّة هي الإلّة ذاسيدّة ، و تحدث في معظم الأحيان في مرحلة أخرة خلال تطور لأور الخم بيثّة قد تكون علام إتهكاليّة للسرطن.

أخذ العلاجات تناسبو بالتّ باله نظّم للموضيّة يقلل من حدوثنقيل الجلديّة

- في الحالات التي تكون فيها نقيل الجلديّة أو علام لقرّ مخبيث ، يشكّلها بعها بسيط والها منقطة صعوبة في الفحلّم بكر

ومن شالّ توعية أّساعده علىّخ فيف مع ذال انفس .

BIBLIOGRAPHIE

[1] Cuminet Jérôme .

LES CARCINOMES ANNEXIELS CUTANES A PROPOS DE 17 CAS. ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

[2] B. Dréno .

Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Anatomie et physiologie de la
peau et de ses annexes. Annales de dermatologie (2009) 136, supplément 6, S247-
S251.

[3] Histologie de la peau et de ses annexes.

Collège des enseignants de dermatologie en France

en ligne : [http://lyon-sud.univ-](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHER=1320402908117)

[lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHER=132040290](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHER=1320402908117)
8117

[4] Vascularisation de la peau :

en ligne : [ftp://vig91-9-83-157-70-](ftp://vig91-9-83-157-70-196.fbx.proxad.net/Family/cours/pdf/CorrigeEleve/CorrigeEleve_Chapitre06.pdf)

[196.fbx.proxad.net/Family/cours/pdf/CorrigeEleve/CorrigeEleve_Chapitre06.pdf](ftp://vig91-9-83-157-70-196.fbx.proxad.net/Family/cours/pdf/CorrigeEleve/CorrigeEleve_Chapitre06.pdf)

[5] Vascularisation artérielle et lymphatique :

en ligne : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot151>

[6] Histologie de la peau :

en ligne : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00285597/file/Verso_mars08.pdf

[7] L'épiderme :

en ligne : [http://www.journal-esthetique.ch/biologie-peau/la-peau-et-ses-](http://www.journal-esthetique.ch/biologie-peau/la-peau-et-ses-mecanismes/)
[mecanismes/](http://www.journal-esthetique.ch/biologie-peau/la-peau-et-ses-mecanismes/)

[8] mélanocyte :

en ligne : [http://www.istockphoto.com/vector/melanocyte-melanin-and-](http://www.istockphoto.com/vector/melanocyte-melanin-and-melanogenesis-gm645004658-116964953)
[melanogenesis-gm645004658-116964953](http://www.istockphoto.com/vector/melanocyte-melanin-and-melanogenesis-gm645004658-116964953)

[9] phototype :

en ligne : <http://goldfishgangblog.com/2014/04/04/bronzer-sans-danger/>

[10] derme :

en ligne : <http://alternativebeaute.com/voyage-au-coeur-de-notre-peau-le-derme/>

[11] derme :

en ligne : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>

[12] vascularisation cutanée :

en ligne : <https://www.reussircapesthetique.com/biologie-differentes-couches-peau>

[13] lymphatique :

en ligne : <http://sasi101.blogspot.nl/2010/09/le-systeme-lymphatique.html>

[14] annexes cutanées :

en ligne : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>
<http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>

[15] poil :

en ligne : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22895/ch01.html>

[16] poil :

en ligne : <http://www.centre-clauderer.com/traitements/avancees-technologiques/fonctionnement-follicule-pileux/>

[17] glande apocrine :

en ligne : <http://www.sirtin.fr/2014/05/15/pourquoi-la-sueur-sent-elle-plus-fort-quand-on-a-peur/>

[18] A. Méjean, T. Lebret :

La cascade métastatique : angiogénèse et nouveaux concepts. Progrès en Urologie (2008), Suppl. 7, S156–S166.

[19] Gates O.

Cutaneous metastases of malignant disease. Am J Cancer 1937;30:718–30.

[20] Abrams HL, Siro R, Goldstein N.

Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950;3:74–85.

[21] Enticknap JB.

An analysis of 1000 cases of cancer with special reference to metastasis. Guy's Hosp Rep 1952;101:273–9.

[22] Reingold IM.

Cutaneous metastases from internal carcinoma. Cancer 1966; 19:162–8.

[23] McWhorter JE, Cloud AW.

Malignant tumors and their metastases: a summary of the necropsies on eight hundred sixty-five cases performed at the Bellevue Hospital of New York. Ann Surg 1930;92:434–43.

[24] Spencer PS, Helm TN.

Skin metastases in cancer patients. Cutis 1987;39: 119–21.

[25] Lookingbill et al.

Skin involvement as the presenting carcinoma sign of internal. J AM ACAD DERMATOL 1990;22:19–26.

[26] Schwartz RA.

Cutaneous metastatic disease. J Am Acad Dermatol 1995;33:161–2.

[27] Krathen RA, Orengo IF, Rosen T.

Cutaneous metastases: a metaanalysis of data. South Med J. 2003;96:164---7.

[28] M.C. Fernández-Antón Martínez et al.

Cutaneous Metastases of Internal Tumors. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(10):841--853

[29] Alcaraz et al .

Cutaneous Metastases From Internal Malignancies:A Clinicopathologic and Immunohistochemical Review . *Am J Dermatopathol* _ Volume 34, Number 4, June 2012

[30] Fay TC, Henny GC.

Correlation of body segmental temperature and its relation to the location of carcinomatous metastasis: clinical observation and response to methods of refrigeration. *Surg Gynecol Obstet.* 1938;66:512-524

[31] Pack GT, Booher RJ. Localization of metastatic cancer by trauma. *N Y State J Med.* 1949;49:1839-1841.

[32] Kaplan RP (1986)

Specific cutaneous manifestations of internal malignancy. *Adv Dermatol* 1: 3-42.19.

Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum.

Acta Derm Venereol 1993; 73: 138-40. Kaplan RP (1986) Specific cutaneous manifestations of internal malignancy. *Adv Dermatol* 1: 3-42.

[33] Reichel M, Wheeland RG.

Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum.

Acta Derm Venereol 1993; 73: 138-40.

[34] P. Quatresooz et coll.

Comment j'explore...une métastase cutanée. Qui es-tu, d'où viens-tu ?. *Rev Med Liege* 2008; 63 : 9 : 559-563.

[35] Zangrilli A, Saraceno R, Sarmati L, et al.

Erysipeloid cutaneous metastasis from bladder carcinoma. *Eur J Dermatol*, 2007, 17, 534-536.

[36] Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, et al.

Sister Mary Joseph's nodule : a clinical and histologic study. *J Am Dermatol*, 1984, 10, 610-615.

[37] Kort R, Fazaa B, Zermani R, et al.— Sister Mary Joseph's nodule and inaugural cutaneous metastases of gastrointestinal adenocarcinomas. *Acta Clin Belg*, 1995, 50, 25-27.

[38] Piérard-Franchimont C, Piérard GE.

Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. *Rev Med Liège*, 2004, 59, 525-529.

[39] Mc Whorter JE.

Cloud AW. Malignant tumors and their metastases : a summary of the necropsies on eight Mc Whorter JE., Cloud AW. Malignant tumors and their metastases : a summary of the necropsies on eight.

[40] N. Akallal et coll.

Métastases cutanées des cancers profonds. *Maroc Médical*, tome 27 n°4, Décembre 2005.

[41] Tchin Darre .

Métastases cutanées vues au laboratoire d'anatomie pathologique à Lomé, Togo entre 2005 et 2014. *Pan African Medical Journal* – ISSN: 1937- 8688.

[42] Hu et al Hu et al.

Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: Experience from a Taiwanese medical center. *J AM ACAD DERMATOL* MARCH 2009.

[43] Larsen WJ.

Human embryology. New York: Churchill Livingstone;1993.

[44] Saeed . S.

Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. J Cutan Pathol. 2004;31:419---30.

[45] Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM.

CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. Am J Surg Pathol. 2003;27:303.

[46] Kanitakis J, Causeret AS, Claudy A, Scoazec JY.

Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma diagnosed with hepatocyte paraffin (Hep Par 1) antibody immunohistochemistry. J Cutan Pathol. 2003;30:7.

[47] Hussein MRA.

Skin metastasis: a pathologist's perspective. J Cutan Pathol. 2010;37:e1---20.

Neben K, Hubner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the absence of a primary tumor: advances in the diagnosis and treatment of CUP syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2008;105:733---40.

[48] Borkar S, Pandit-Taskar N.

F-18 FDG uptake in cutaneous metastases from breast cancer. Clin Nucl Med. 2008;33:488-9.

[49] Maurice E. Asuquo

Cutaneous Metastatic Disease: Case Series in a Tropical Setting. Case Reports in Clinical Medicine, 2016, 5, 25-31

[50] M. Badawy Abdel-Naser .

Cutaneous Metastases in Internal Malignancies. Egyptian Dermatology Online Journal 3 (1):4, June, 2007 .

[51] Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA.

Treatment of Metastatic Cancer. In: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: VT Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.2100--60.

[52] Tajima H, Matsuki N, Takeda T, Horichi H, Kumaki T, Shima K.

A case of cutaneous and brain metastasis of gastric carcinoma, treated effectively by chemotherapy with CDDP, MMC, etoposide and 5'-DFUR. Gan To Kagaku Ryoho. 1994;21:2659.

[53] Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:735--40.

[53] Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:735--40.

[54] Ambrogi V, Nofroni I, Tonini G, Mineo TC.

Skin metastases in lung cancer: analysis of a 10-year experience. Oncol Rep. 2001;8:57--61.

[55] Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan Jr WD.

Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. Dermatol Online J. 2007;13:6.

[56] Fritz P, Hensley FW, Berns C, Harms W, Wannemacher M.

Longterm results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae. Strahlenther Onkol. 2000;176:368--76.

[57] Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, Houston S, Simmonds P, David M, et al.

Randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:4150--9.

- [58] Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, Solbach C, Schmidt M, Maurer AB, et al. Regression of cutaneous tumor lesions in patients intratumorally injected with a recombinant singlechain antibody-toxin targeted to ErbB2/HER2. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82:155---64.
- [59] Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valerón-Almazán P, Carretero G. Experiencia en el tratamiento de satelitosis y metástasis cutáneas en tránsito de melanoma con interleucina 2 intralesional. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:571---85.
- [60] Lifshitz OH, Berlin JM, Taylor JS, Bergfeld WF. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as an enlarging plaque on the scalp. *Cutis.* 2005;76:194---6.
- [61] Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan Jr WD. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatol Online J.* 2007;13:6.
- [62] Fritz P, Hensley FW, Berns C, Harms W, Wannemacher M. Longterm results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae. *Strahlenther Onkol.* 2000;176:368---76.
- [63] Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, Houston S, Simmonds P, David M, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:4150---9.
- [64] Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, Solbach C, Schmidt M, Maurer AB, et al. Regression of cutaneous tumor lesions in patients intratumorally injected with a recombinant singlechain antibody-toxin targeted to ErbB2/HER2. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82:155---64.

- [65] Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valerón-Almazán P, Carretero G.
Experiencia en el tratamiento de satelitosis y metástasis
cutáneas en tránsito de melanoma con interleucina 2 intralesional. *Actas
Dermosifiliogr.* 2009;100:571---85.
- [66] Kubota Y, Mir LM, Nakada T, Sasagawa I, Suzuki H, Aoyama N.
Successful treatment of metastatic skin lesions with electrochemotherapy. *J Urol.*
1998;160:1426.
- [67] Gothelf A, Mir LM, Gehl J.
Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of
bleomycin by
electroporation. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:371---87.
- [68] Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V, et
al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single
institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:191---9.
- [69] Rebersek M, Cufer T, Cemazar M, Kranjc S, Sersa G.
Electrochemotherapy with cisplatin of cutaneous tumor lesions in breast cancer.
Anticancer Drugs. 2004;15:593---7.
- [70] Florez A, Roson E, Sanchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J.
Solitary cutaneous metastasis on the buttock: a disclosing sign of pancreatic
adenocarcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:201---3.
- [71] Rosati G, Rossi A, Germano D, Piccirillo A, De Santis D, Manzione L.
Responsiveness of skin metastases to CMF in a patient with urothelial carcinoma of
the bladder: a case report. *Tumori.* 2003;89:85---7.
- [72] Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, Culine S, Lortholary A, Bugat R, et al.
Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine
kinases potential targets for therapy. *Br J Cancer.* 2007;97:857---61.

- [73] Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, Vaglica M, Porta C, Nortilli R, et al.
Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site: results of an Italian multicenter, randomized, phase ii study. *Cancer*. 2006;107:2898---905.
- [74] Hafner C, Landthaler M, Vogt T.
Stroma-targeted palliative tumor therapy with biomodulators. *J Dtsch Dermatol Ges*.2006;4:242---53.
- [75] Borgermann C, Vom Dorp F, Krege S, Rübber H.
The management of cutaneous metastases. *Urologe A*. 2007;46:56---8.
- [76] Pogatzki-Zahn E, Marziniak M, Schneider G, Luger TA, Ständer S. Chronic pruritus: targets, mechanisms and future therapies. *Drug News Perspect*. 2008;21:541---51.
- [77] Alexander S.
Malignant fungating wounds: managing pain, bleeding and psychosocial issues. *J Wound Care*.2009;18:418---25.
- [78] Stephen Haynes J.
An overview of caring for those with palliative wounds. *Br J Community Nurs*. 2008;13:6---
- [79] Fruh M, Ruhstaller T, Neuweiler J, Cerny T.
Resection of skin metastases from gastric carcinoma with long-term followup: an unusual clinical presentation. *Onkologie*. 2005;28: 38---40.
- [80] Oualla et al.
J Cancer Sci Ther 2012, 4.6. Cutaneous Metastases of Internal Cancers: A Retrospective Study about 12 Cases.

[81] Handa U .

Cutaneous Metastasis: A Study of 138 Cases Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Cytology. doi: 10.1159/000453252. Epub 2016 Dec 22.

[82] U. Wollina.

Cutaneous metastases of internal cancer, *Acta Dermatoven APA Vol 13, 2004, No 3*.

[83] K. A. Kovács & I. Kenessey & J. Tímár.

Skin Metastasis of Internal Cancers: A Single Institution Experience. *Pathol. Oncol. Res.* (2013) 19:515–520 DOI 10.1007/s12253-013-9611-7.

[84] Dr Mudita Gupta, Dr G K Verma, Dr GR Tegta, Dr Shikha Sharma.

Cutaneous Metastases of Internal Malignancies: A Retrospective Study from a Tertiary Care Centre in Sub-Himalayan Region. *JMSCR Volume 05 Issue 04 April*.

[85] Dinesh Sariya et al.

Clinicopathologic Correlation of Cutaneous Metastases : *Experience From a Cancer Center*. *ARCH DERMATOL/VOL 143, MAY 2007*.

[86] M. Amouri et al .

Métastases cutanées des néoplasies profondes : à propos de 35 cas .

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.203>

[87] Jose Alexandre de Souza Sittart, Monica Senise .

Cutaneous metastasis from internal carcinomas: a review of 45 years. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131165>

[88] Histoire naturelle de la métastase

MIB Oncologie : Item 138 – Anatomie Pathologique des tumeurs. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Septembre 2004.