



كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N°245/21

Expérience du service de d'Oncologie Médicale à l'Hôpital Moulay Ismail de Meknès (A propos de 11 cas)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/06/2021

né le 18 Avril 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mélanome - Métastases- Immunothérapie -Thérapie Ciblée- Chimiothérapie

M. CHOUMI FAICAL
Professeur agrégé de Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

M. SINAA MOHAMED.....
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

} JUGES

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : le nombre de cas en fonction des années

Figure 02 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen/sexe

Figure 03 : répartition de l'échantillon en fonction du sexe

Figure 04 : répartition de l'échantillon en fonction de l'indice OMS de performance

Figure 05 : répartition de l'échantillon selon le phototype

Figure 06 : répartition des cas selon l'exposition solaire

Figure 07 : répartition de l'échantillon selon le motif de consultation

Figure 08 : distribution de l'échantillon en fonction du délai moyen de consultation/
sexe

Figure 09 : répartition de l'échantillon selon le siège de la lésion

Figure 10 : les différents aspects cliniques des lésions cancéreuses

Figure 11 : les critères anatomopathologiques de malignité

Figure 12 : répartition des patients selon l'indice de Breslow

Figure 13 : répartition des patients selon le niveau de Clark

Figure 14 : résultats du bilan clinique

Figure 15 : répartition des métastases diagnostiqué par la TDM TAP

Figure 16 : les métastases diagnostiques par IRM cérébrales

Figure 17 : la réponse au traitement de la chimiothérapie

Figure 18 : la toxicité du traitement de chimiothérapie

Figure 19 : réponse au traitement par immunothérapie

Figure 20 : La toxicité de l'immunothérapie

Figure 21 : Traitement par radiothérapie

Figure 22 : les différents traitements médicaux instaurés aux patients

Figure 23 : évolution des malades

Figure 24 : estimation de l'incidence du mélanome dans le monde par l'OMS

Figure 25 : estimation de la mortalité attribuée au mélanome dans le monde par l'OMS

Figure 26 : évolution épidémiologique du mélanome en Suisse chez les deux sexes

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : l'âge moyen des patients selon les différentes études

Tableau 02 : le sex-ratio standardisé mondial selon l'OMS

Tableau 03 : sex-ratio, comparaison avec différentes études

Tableau 04 : résultats des études épidémiologiques sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome

Tableau 05 : délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines

Tableau 06 : le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines

Tableau 07 : l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études

Tableau 08 : le type histologique, comparaison avec des études africaines

Tableau 09 : indice de Breslow, comparaison avec études africaines et maghrébines

Tableau 10 : propositions des principales recommandations publiées

PLAN

I. INTRODUCTION	7
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	9
A. Type, lieu et période d'enquête :	10
B. Échantillon :	10
1. Critères d'inclusion :	10
2. Critères d'exclusion :	10
C. Méthodologie :	11
1. Fiche d'exploitation :	11
2. Analyse statistique :	11
III. RESULTATS ET ANALYSE	12
A. Analyse épidémiologique :	13
1. Répartition annuelle de l'échantillon :	13
2. Répartition selon l'âge :	14
3. Répartition en fonction du sexe :	15
4. Répartition de l'échantillon selon l'indice de Performance de L'OMS	16
5. Répartition de l'échantillon selon le phototype :	17
6. L'exposition solaire :	18
B. Analyse clinique :	19
1. Le motif de consultation :	19
2. Le délai de consultation :	20
3. Le siège :	21
4. La taille :	21
5. L'aspect clinique :	22
C. Analyse histologique	23
1. L'étude histologique :	23
2. Prélèvement :	23
3. La nature mélanocytaire :	23
4. Les critères de malignité :	24
5. Les facteurs histo-pronostics :	25
D. Bilan d'extension et classification :	27
1. Bilan d'extension :	27
2. Classification histologique de l'AJCC édition 2017 :	30
E. Traitement :	30

1. Le traitement chirurgical :.....	30
2. Traitement médical.....	31
F. Évolution :.....	36
IV. DISCUSSION.....	37
A. Données épidémiologiques :.....	38
1. Répartition selon l'âge :	42
2. Le sex- ratio	43
3. Les facteurs de risque :	45
B. Les données cliniques :	46
C. Les données anatomopathologiques :.....	49
1. Les types histologiques :	49
2. L'immunohistochimie :.....	49
3. Les facteurs histopronostics :	50
D. Résultats du bilan d'extension et classification :	51
E. Les données thérapeutiques :	53
1. Le traitement chirurgical :	53
2. Les traitements systémiques :.....	53
F. Suivi et évolution des malades :	60
G. G- Limites et perspectives :	64
V. CONCLUSION	65
VI. RESUME	67
IX. ANNEXES	71
X. BIBLIOGRAPHIE.....	74

INTRODUCTION

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

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

A travers une étude rétrospective, recrutant 11 patients du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknès), nous souhaitons établir le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du mélanome au Maroc ; à partir duquel, on aura l'opportunité de positionner et de ficeler les points suivants :

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

MATÉRIELS **ET MÉTHODES**

A. Type, lieu et période d'enquête :

Notre approche d'investigation fait appel à une étude rétrospective recrutant les patients suivis en oncologie pour mélanome métastatique. Cette étude est pilotée au sein du service d'oncologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI-Meknès), étendue sur une période de 05 ans (janvier 2015 – décembre 2020).

B. Échantillon :

Quinze patients, représentés par quinze dossiers médicaux, ont fait l'objet d'un screening approfondi, dont neuf hommes et six femmes, et seulement onze patients qui ont réussi cette épreuve. Les dossiers éliminés ne répondent pas aux critères d'inclusion, ce qui donne un taux de participation de 73,33% de l'ensemble de l'échantillon analysé.

1. Critères d'inclusion :

Les dossiers recrutés doivent répondre aux critères suivants :

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

2. Critères d'exclusion :

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

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

Au terme de ces critères, quatre dossiers ont été exclu pour manque d'un compte rendu d'examen anatomopathologique.

C. Méthodologie :

1. Fiche d'exploitation :

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

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

2. Analyse statistique :

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

- Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS (*Statistical Package For the Social Sciences*) version 13.0.
- La saisie des données, et les graphiques ont été réalisés grâce au *Microsoft Office Excel 2016*.

RESULTATS

ET ANALYSE

A. Analyse épidémiologique :

1. Répartition annuelle de l'échantillon :

Durant la période de 05 ans, l'année 2018 a connu un nombre plus ou moins significatif (45%) de mélanomes diagnostiqués par rapport aux autres années. Les années 2017 et 2019 ont marqué une série de points atteignant les 18% chacune ; soit un effectif de 2 malades. L'année 2015 a été stérile en matière de cas diagnostiqués.

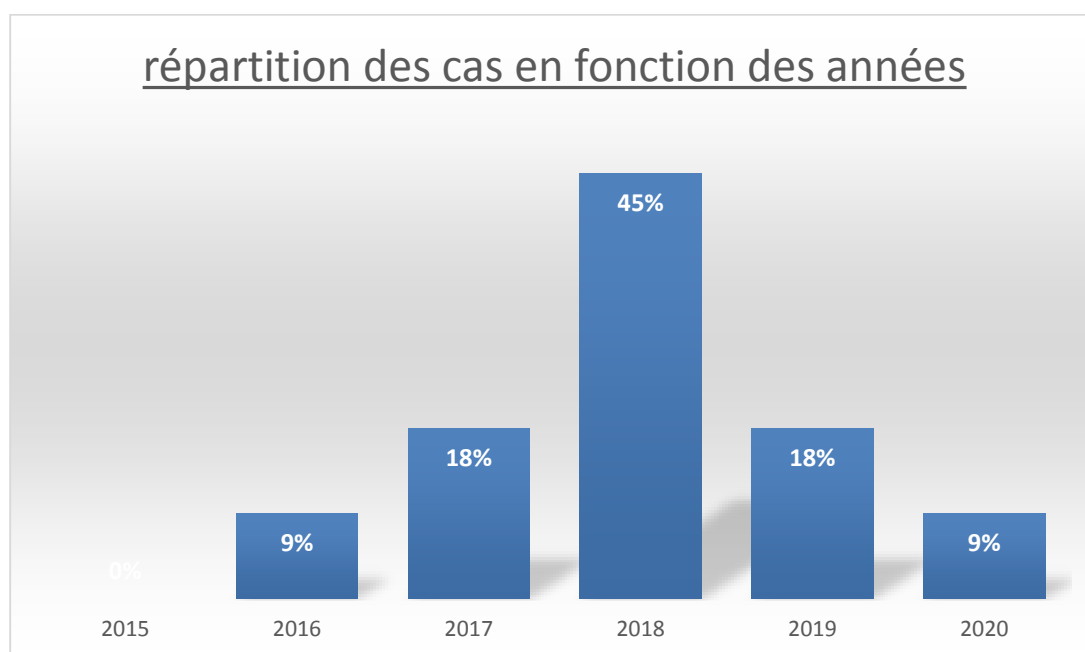


Figure 01 : le nombre des cas en fonction des années

2. Répartition selon l'âge :

Sur les 11 malades étudiés, La variance d'âge débute à partir de 24 ans jusqu'à l'âge de 72 ans, un pic de 69,3% a été constaté chez les tranches d'âge comprises entre 50 et 60 ans. Aucun cas de mélanome de l'enfant n'a été constaté dans notre série.

Le moyen d'âge était 57,3 ans chez les deux sexes. En effet, et plus spécifiquement, l'âge moyen chez le sexe féminin était 46,5 ans, tandis que celui du sexe masculin se situait à l'ordre de 69,1 ans.

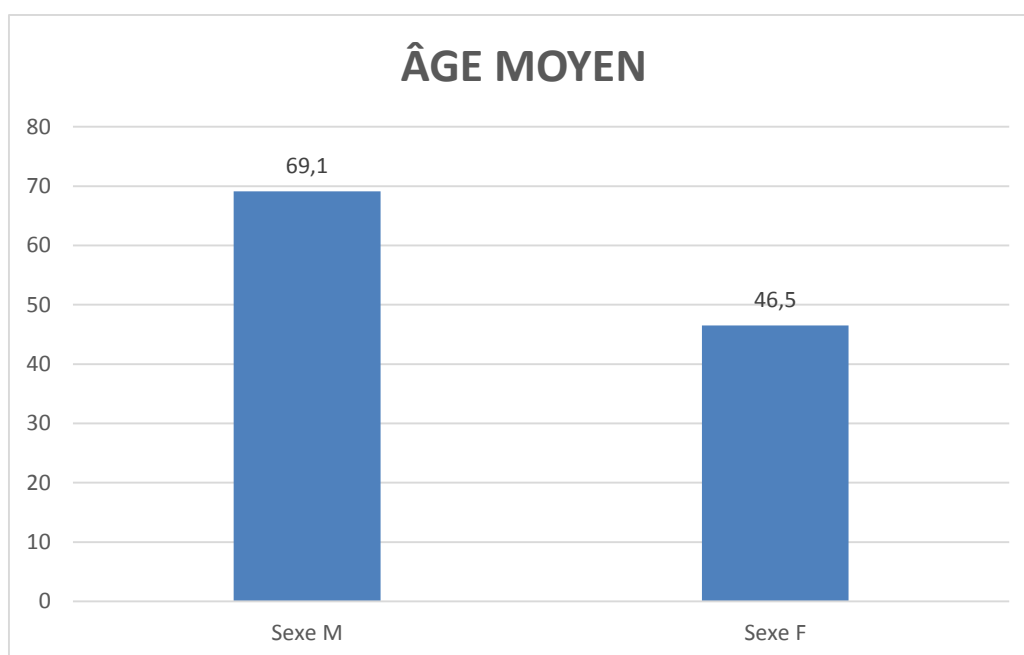


Figure 02 : distribution de l'échantillon en fonction de l'âge moyen/sexe

3. Répartition en fonction du sexe :

Le sexe masculin faisait la une entre les rangs des patients étudiés avec un taux de 55%. L'effectif féminin représentait un pourcentage de 45% et par conséquent, le sex-ratio H/F était de l'ordre de 1,2.

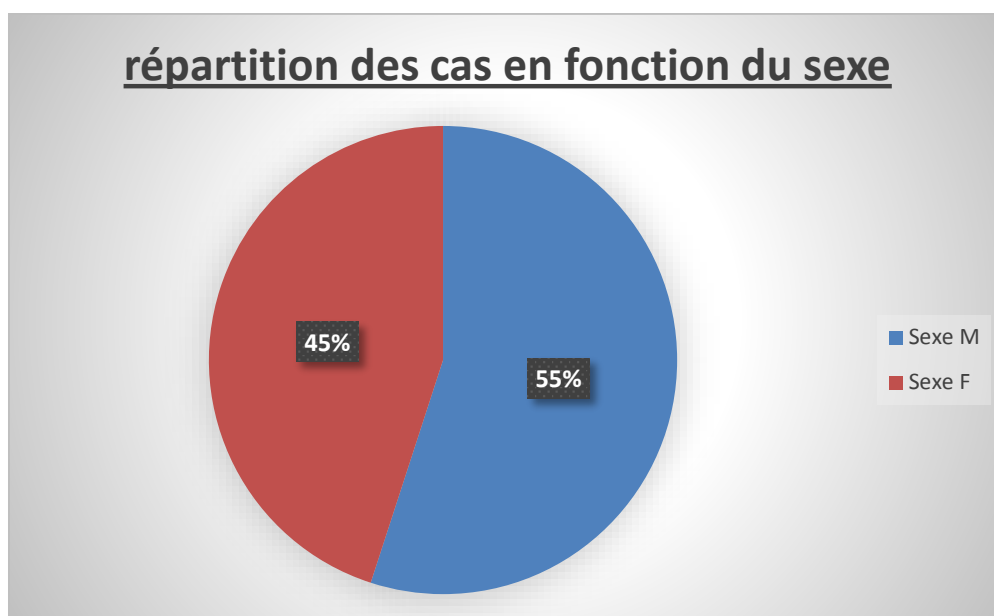


Figure 03 : répartition de l'échantillon en fonction du sexe

4. Répartition de l'échantillon selon l'indice de Performance de L'OMS

À l'heure de l'analyse des données, huit patients, soit 72,7%, sont classés OMS 5 (décédés). Deux patients sont classés OMS 3 (18,2%) et un seul patient OMS 2 (9,1%)

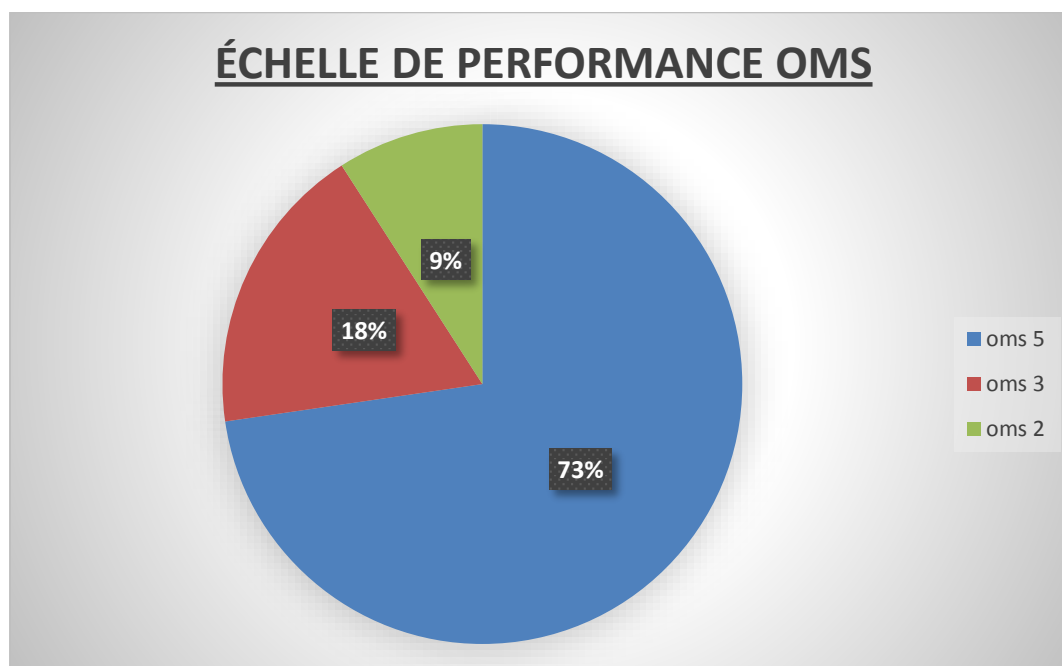


Figure 04 : répartition de l'échantillon en fonction de l'indice OMS de performance

5. Répartition de l'échantillon selon le phototype :

Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 63% suivi par le phototype IV avec un pourcentage de 28 %, alors que le phototype I s'absentait carrément au sein du groupe étudié. Les autres variantes (II, IV) sont présentes avec des pourcentages égaux (9,5 %)

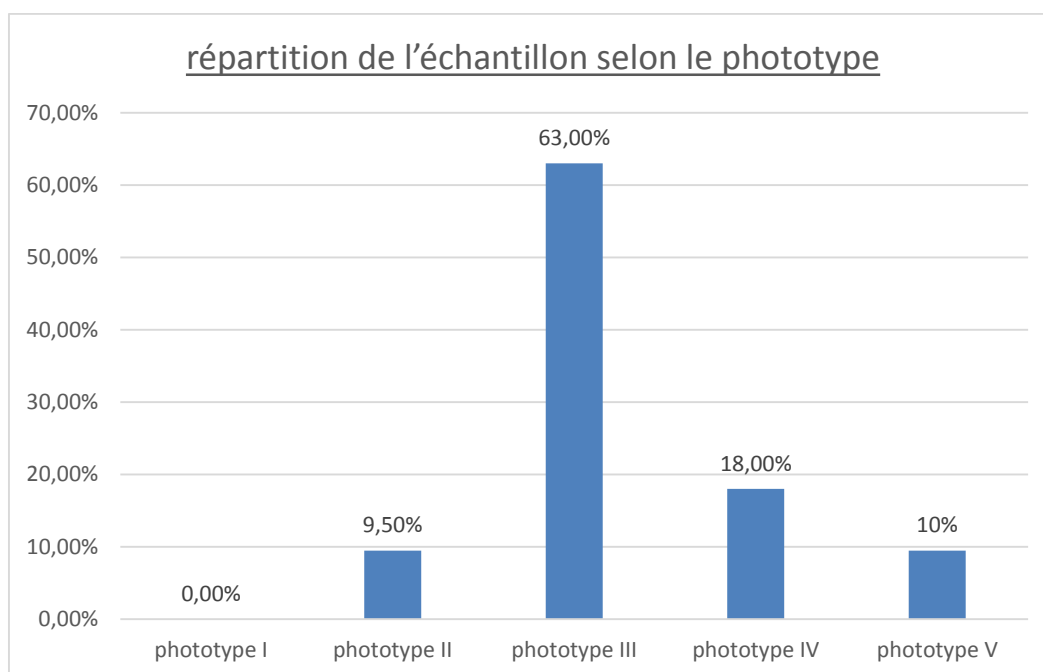


Figure 05 : répartition de l'échantillon selon le phototype

6. L'exposition solaire :

Cinq de nos patients, soit 45% avaient noté une exposition solaire chronique durant leur vie. Quatre patients (36%) ont mentionné une exposition intermittente et intense avec des coups de soleil pendant l'enfance. Les deux autres patients n'ont pas mentionné la notion d'exposition solaire.

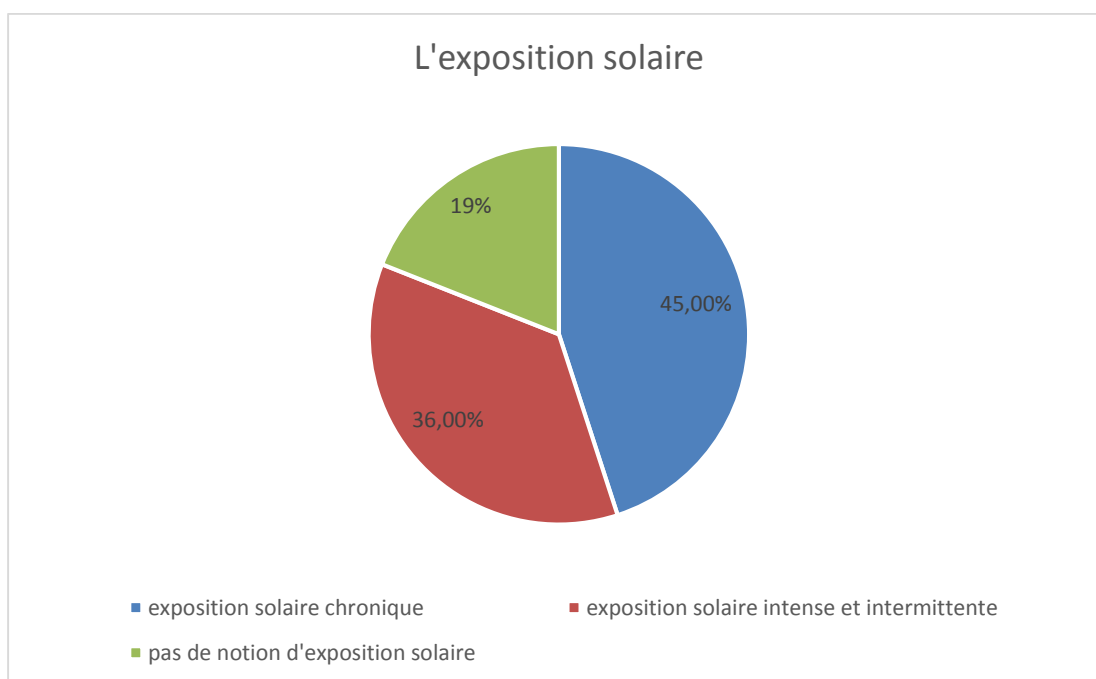


Figure 06 : répartition des cas selon l'exposition solaire

B. Analyse clinique :

1. Le motif de consultation :

Six patients ont consulté après la constatation de signes évolutifs (55%)

Trois patient (27%) se sont présentés pour des adénopathies inguinales et poplitées, un patient (9%) a consulté en orl pour des lésions du palais et de la gencive supérieure et un patient (9%) en gastro pour des signes digestifs.

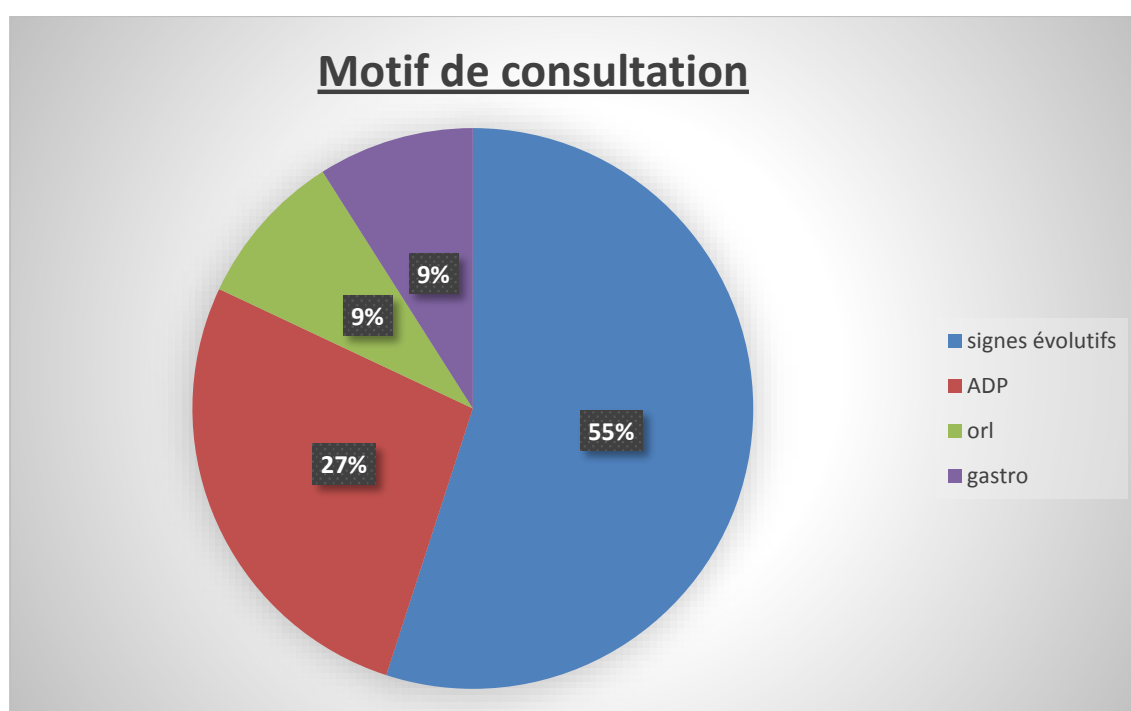


Figure 07 : répartition de l'échantillon selon le motif de consultation

2. Le délai de consultation :

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

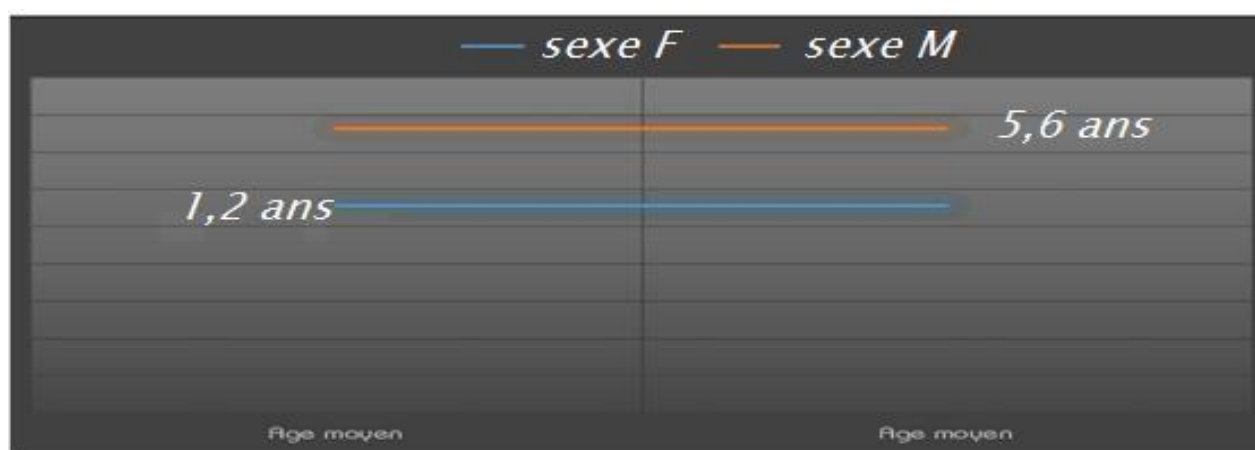


Figure 08 : distribution de l'échantillon en fonction du délai moyen de consultation
/ sexe

3. Le siège :

La moyenne de l'atteinte plantaire était de l'ordre de 37% et se positionnait à la tête de l'échantillon, suivie par la région ano-rectale (27%). les régions unguéale, orl, le dos et l'épaule occupaient le dernier rang avec des pourcentages égaux (9% chacun).

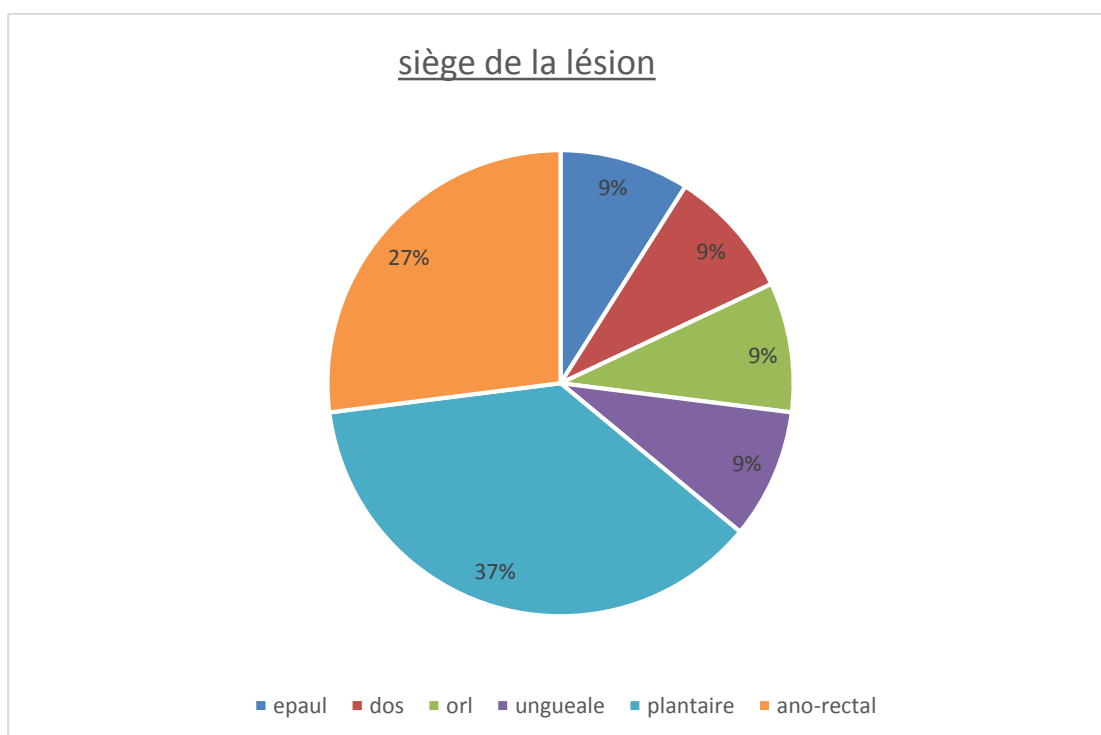


Figure 09 : répartition de l'échantillon selon le siège de la lésion

4. La taille :

La taille de la lésion tumorale variait entre 0,9 et 12cm, avec une taille moyenne de 4,75cm.

5. L'aspect clinique :

La forme ulcéro-bourgeonnante remportait le maximum de points et se plaçait au front de l'échantillon avec un chiffre de 60%, suivie par la forme nodulaire qui se positionnait en 2ème rang avec un pourcentage de 27%. La forme ulcérée rejoignait la 3ème position avec un chiffre de 13%.

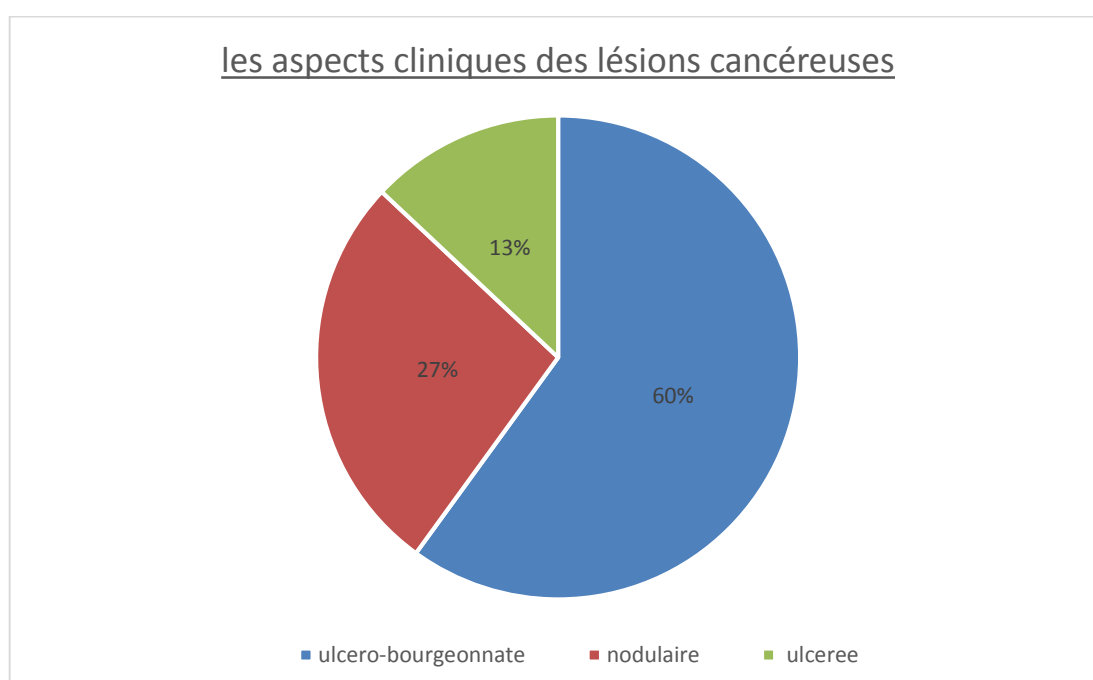


Figure 10 : les différents aspects cliniques des lésions cancéreuses

C. Analyse histologique

1. L'étude histologique :

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

2. Prélèvement :

Les fragments communiqués ont été prélevés par :

- Biopsie exérèse de la tumeur primitive chez quatre patients, soit 36% de notre échantillon.
- Biopsie simple de la tumeur chez sept patients, ce qui représente 64 %.

3. La nature mélanocytaire :

L'examen histologique a montré une prolifération tumorale pigmentée chez cinq patients, soit 45%, dont 3 ont bénéficié d'un dosage des marqueurs immunohistochimiques.

4. Les critères de malignité :

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

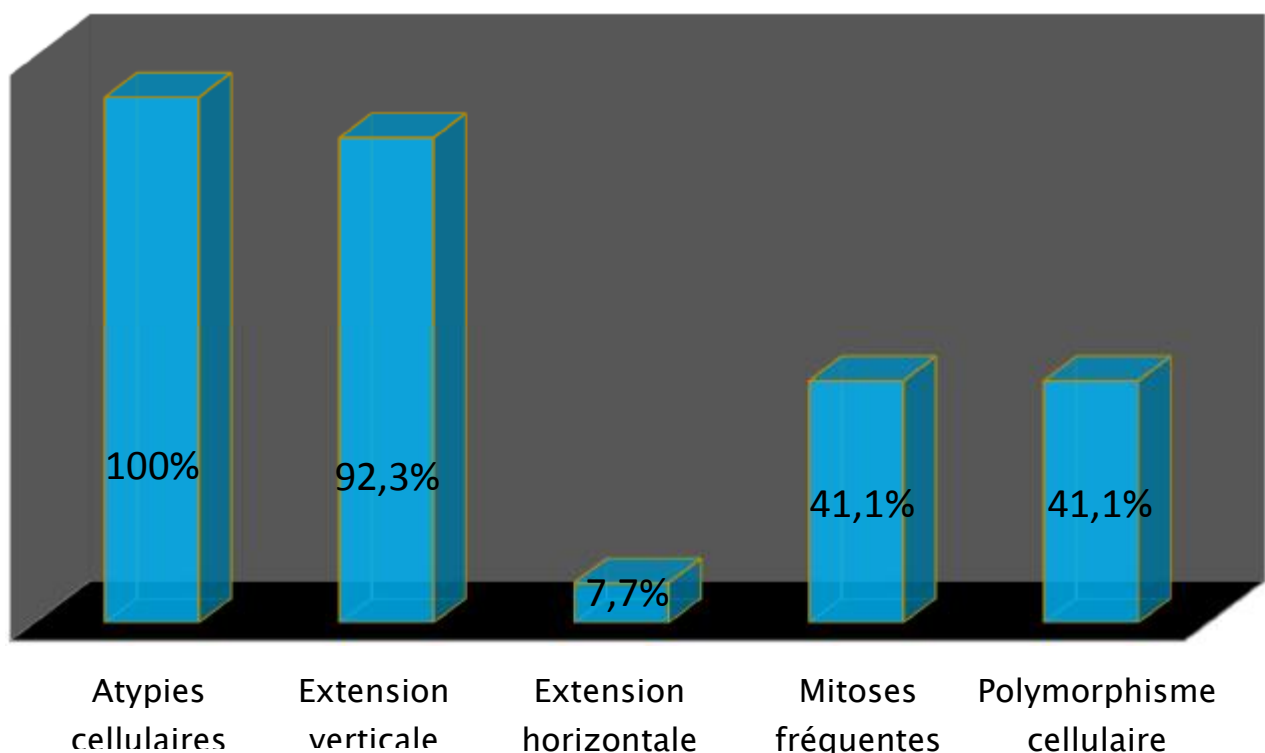


Figure 11 : les critères anatomopathologiques de malignité

5. Les facteurs histo-pronostics :

➤ L'indice de Breslow :

L'indice de Breslow a été précisé sur la biopsie initiale chez 8 patients (72,7%), et variait entre 2 mm et 8 mm avec une moyenne de 6,16 mm.

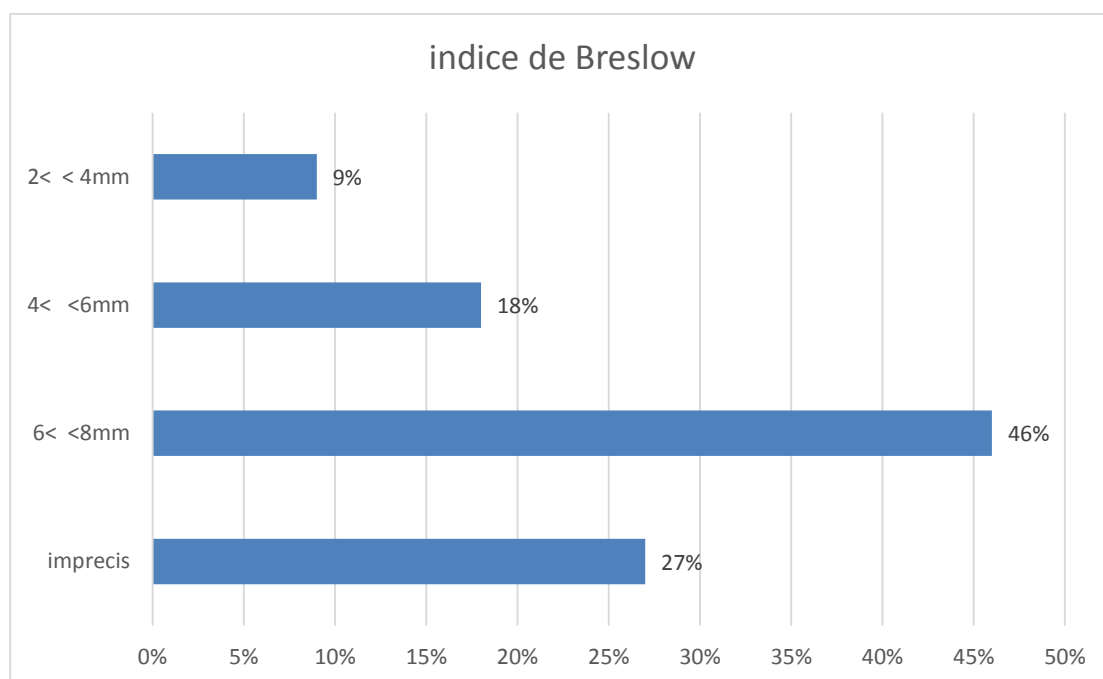


Figure 12 : répartition des patients selon l'indice de Breslow

➤ **Le niveau de Clark :**

Le niveau de Clark a été précisé chez 6 patients (55%). Ainsi, 4 malades (36,3%) présentaient un niveau de Clark V et 2 malades (18,1%) avaient un niveau de Clark IV.

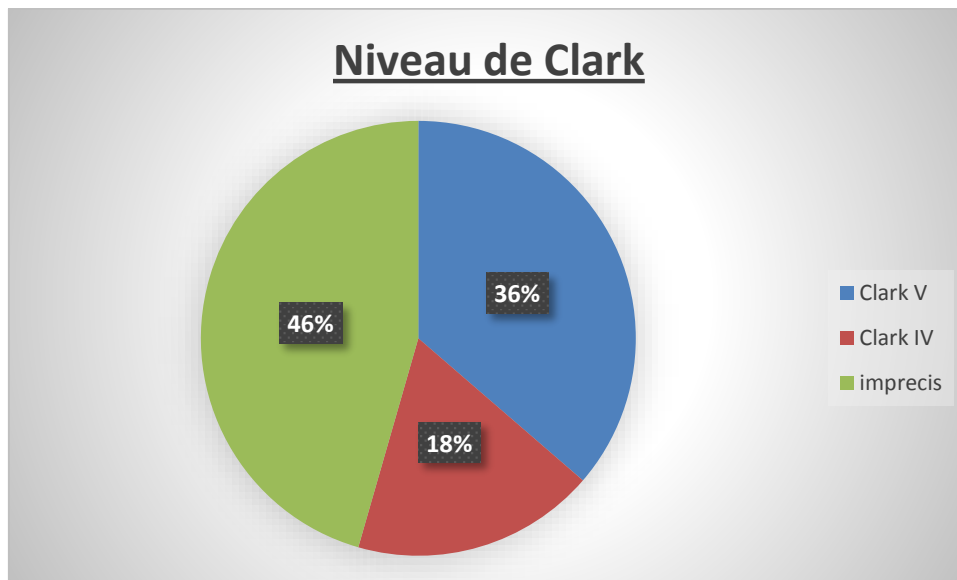


Figure 13 : répartition des patients selon le niveau de Clark

➤ **Autres facteurs histopronostics :**

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

D. Bilan d'extension et classification :

1. Bilan d'extension :

a) Bilan clinique :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique général à la recherche d'une extension locorégionale ou générale, d'un deuxième mélanome. Au terme de ce bilan, neuf patients (81%) ont présenté des adénopathies inguinales suspectes de malignité, cinq patient(45%) avec des ADP axillaires et un patient (9%) avec des adénopathies jugulo-carotidiennes.

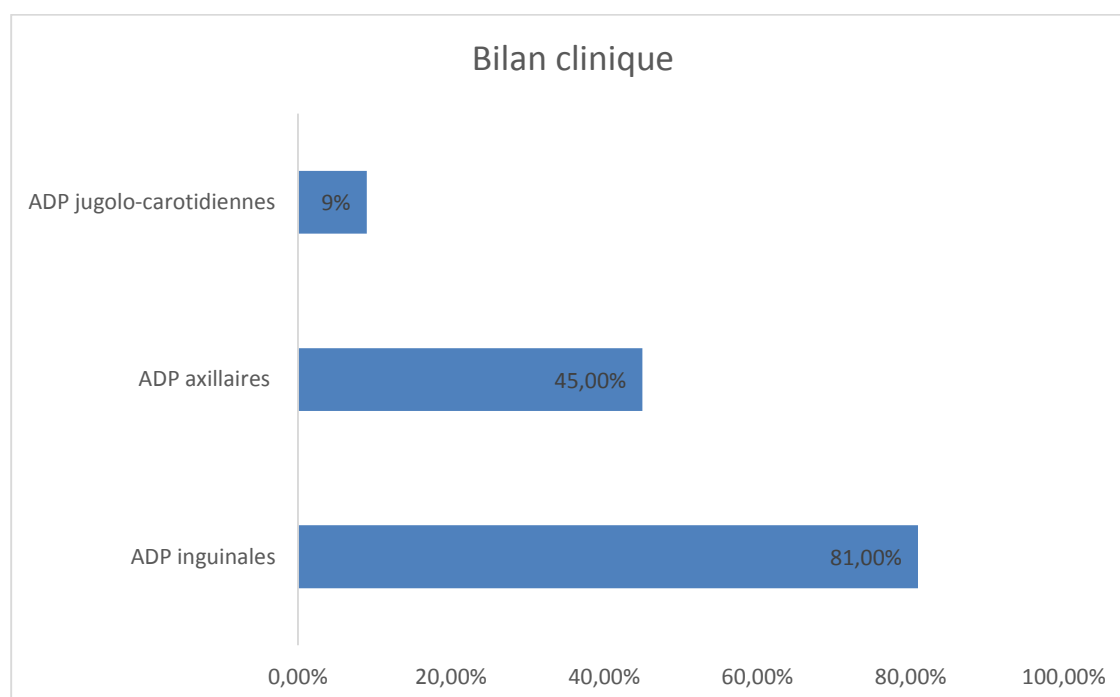


Figure 14 : résultats du bilan clinique

b) Bilan paraclinique :

- Radiographie thoracique : réalisée chez 4 patients, soit dans le cadre du bilan d'extension ou dans le cadre du bilan préopératoire. Elle était normale dans tous les cas.
- Échographie des aires ganglionnaires : réalisée chez tous les patients, huit patients avaient des ADP suspectes de malignité.
- Échographie abdominale : réalisée chez cinq patients, normale dans tous les cas.
- Scanner thoraco–abdomino–pelvien (TAP) : réalisé chez tous les patients, il a objectivé :
 - Des métastases osseuses chez trois patients (27%),
 - pulmonaires chez quatre patient (36%),
 - Hépatiques chez cinq patients (45%),
 - Des nodules spléniques chez deux patients (18%).
 - Tous nos patients ont présenté des métastases ganglionnaires (100%).
- IRM cérébral : réalisé chez tous les patients, il a objectivé des métastases cérébrales chez deux patients.

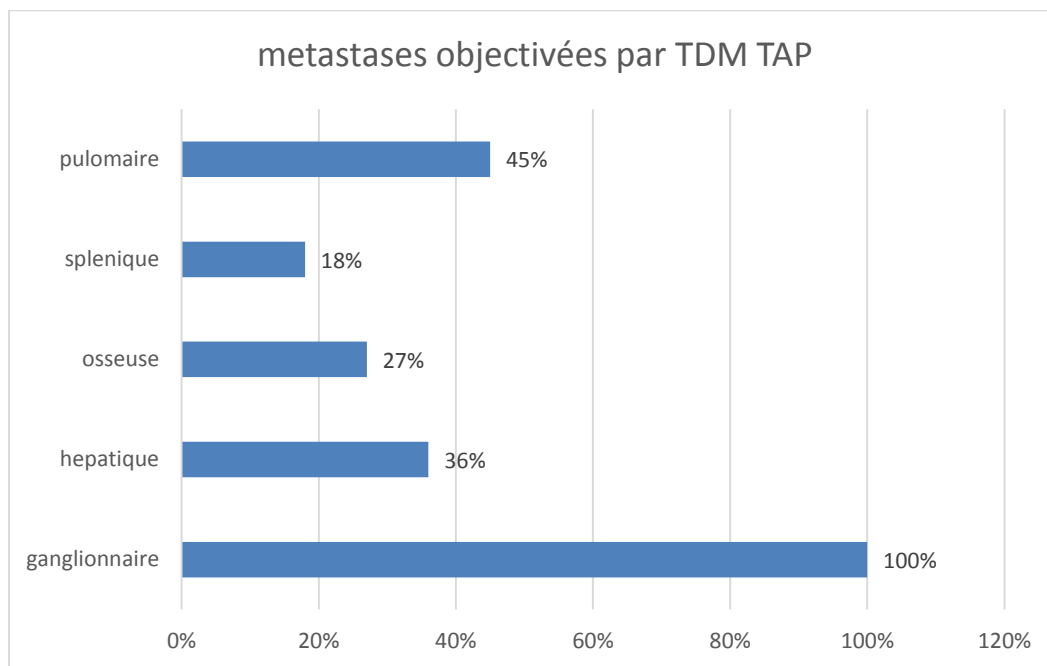


Figure 15 : répartition des métastases diagnostiqué par la TDM TAP

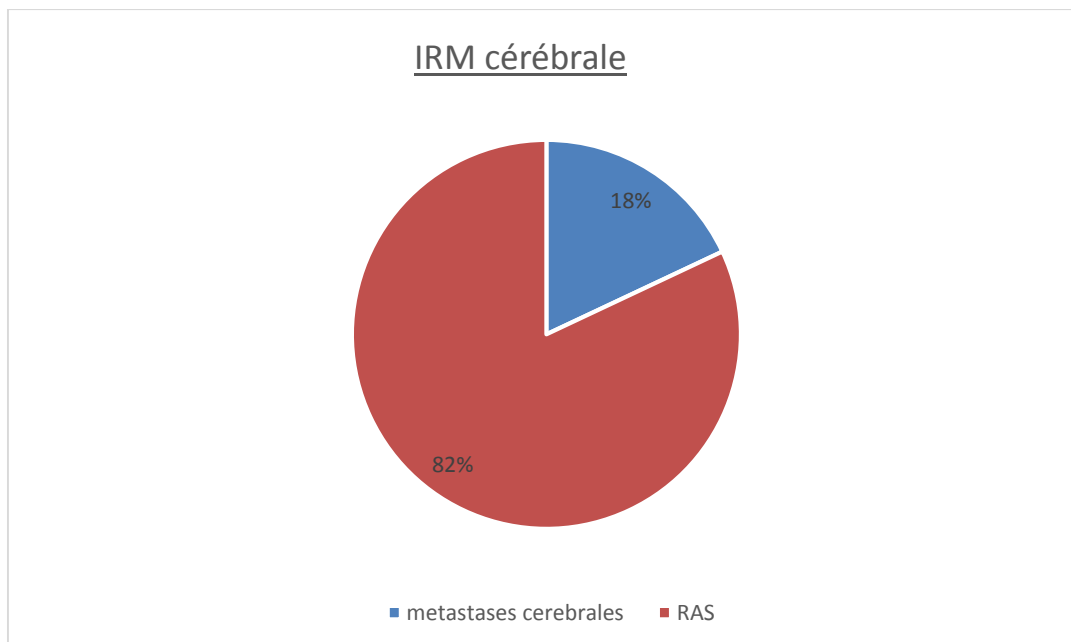


Figure 16 : les métastases diagnostiquées par IRM cérébrale

2. Classification histologique de l’AJCC édition 2017 :

A partir des données du bilan d’extension et les résultats du compte rendu anatomopathologique, nous avons réparti les patients en fonction de la classification AJCC 2009. Tous nos patients sont classés type IV

E. Traitement :

1. Le traitement chirurgical :

L’exérèse chirurgicale

Six patients (54%) avaient subi une reprise élargie selon les marges consensuelles, ces marges d’exérèse cutanée varient entre 1cm et 3cm et dépend de l’épaisseur de la tumeur (indice de Breslow)

L’amputation :

Un patient (9%) a nécessité une amputation : amputation Trans-métatarsienne

Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 3 patients (27%) :

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

2. Traitement médical

Dix Patients ont reçu un traitement médical (91%), alors qu'une seule patiente chez qui l'indice OMS était égal à 4 a renoncé au traitement.

a) Chimiothérapie :

- La chimiothérapie a été instaurée d'emblée chez six patients (54,5 %) : Six patients ont reçu la Dacarbazine en 1^{ère} ligne et seulement deux patients ont reçu la Carboplatine + Paclitaxel en 2^{ème} ligne.

- Réponse : Dacarbazine : trois patients se sont stabilisés sous traitement et les trois autres patients ont connu une progression.

Carboplatine + Paclitaxel : un patient a connu une stabilisation sous traitement alors que l'autre patient a marqué une progression.

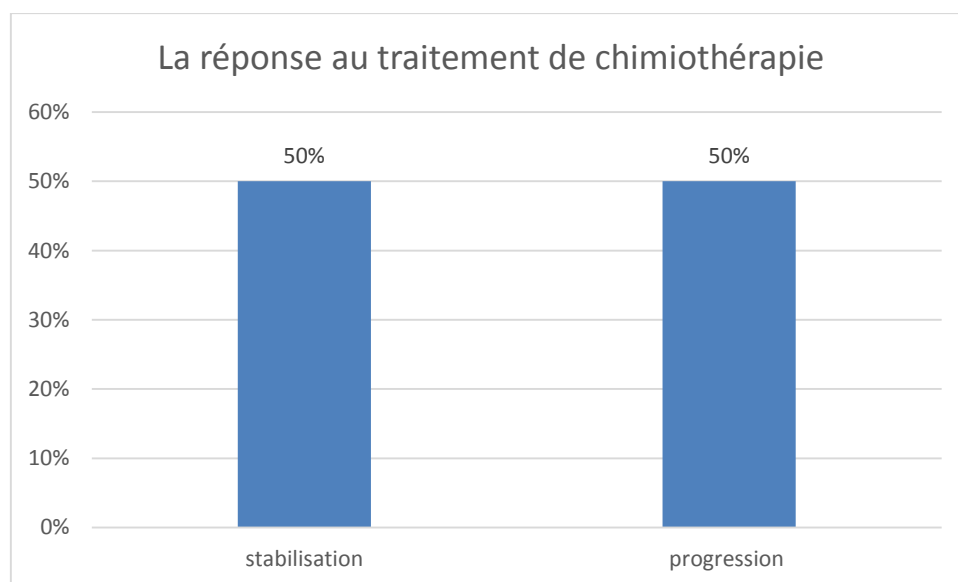


Figure 17 : la réponse au traitement de la chimiothérapie

➤ **Toxicité** : au cours du traitement les patients ont présenté des effets secondaires divers :

- Alopecie : trois patients
- Anémie : quatre patients
- Hématémèse : trois patients

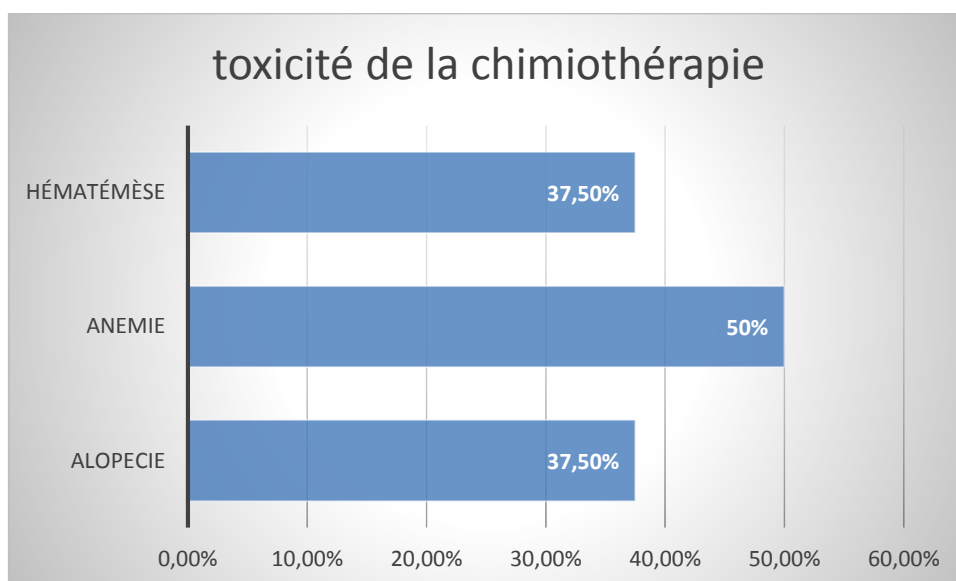


Figure 18 : la toxicité du traitement de chimiothérapie

b) Immunothérapie :

➤ Quatre patients (36%) ont reçu Pembrolizumab à la dose de 200mg\3 semaines, chez qui deux patients ont marqué une rémission partielle, un patient s'est stabilisé et le dernier patient a présenté une progression.

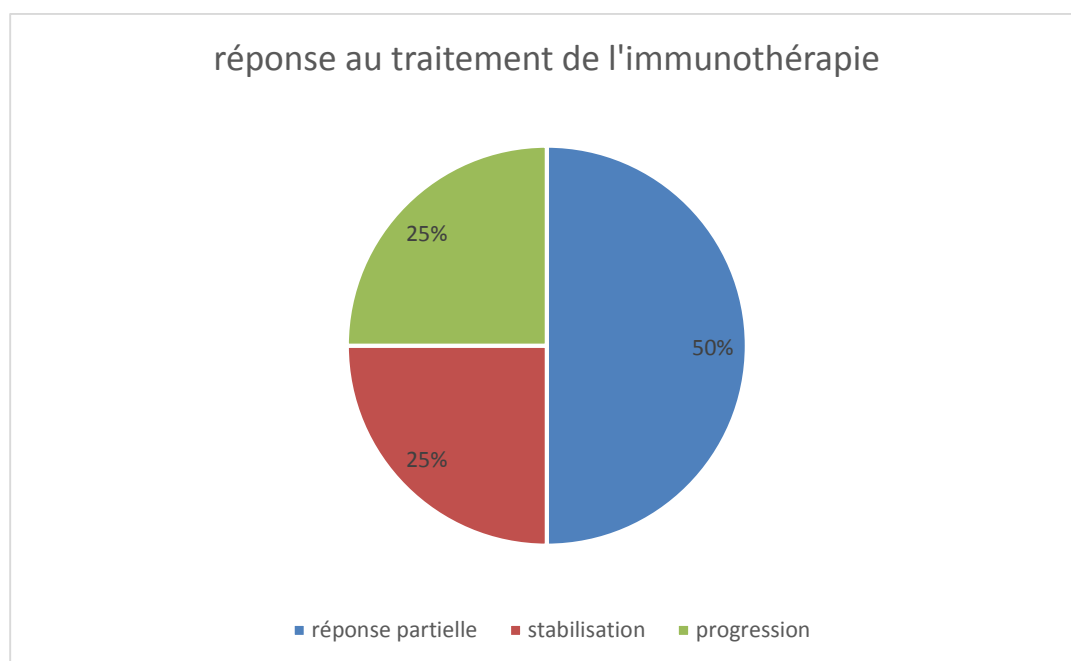


Figure 19 : réponse au traitement par immunothérapie

- Toxicité : certains patients ont présenté des effets secondaires liés au traitement par immunothérapie, on a noté :
- Une diarrhée : chez un patient
 - Rash cutané : chez deux patients

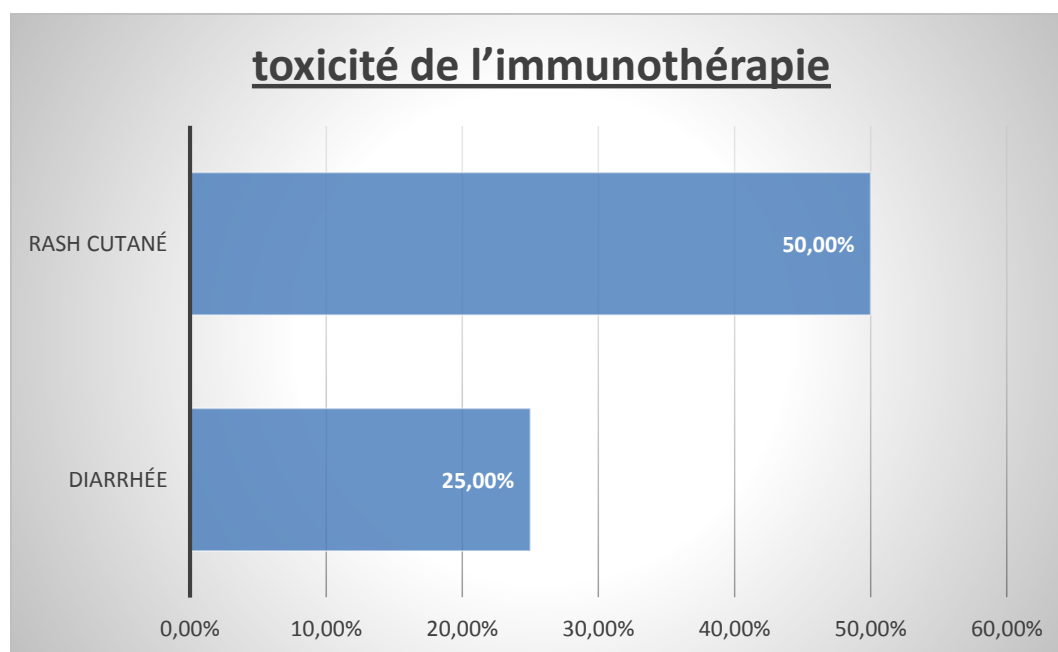


Figure 20 : La toxicité de l'immunothérapie

c) Radiothérapie :

Cinq patients (45%) ont bénéficié d'une radiothérapie palliative, a visé :

- Décompressive : sur le cerveau chez trois (60%) patients et sur le rachis chez deux patients (40%)
- Antalgique : pour quatre patients (80%) présentant des symptômes osseux.

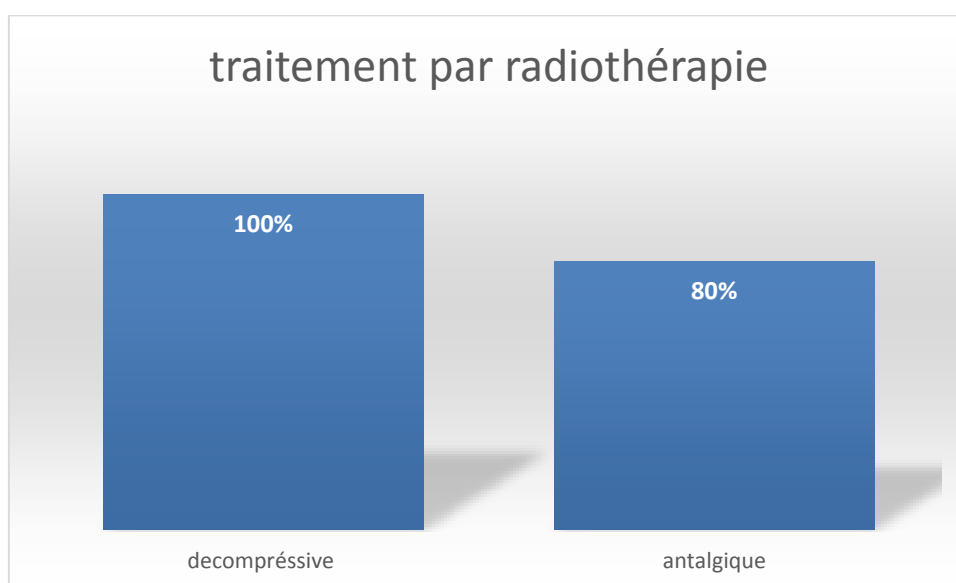


Figure 21 : Traitement par radiothérapie

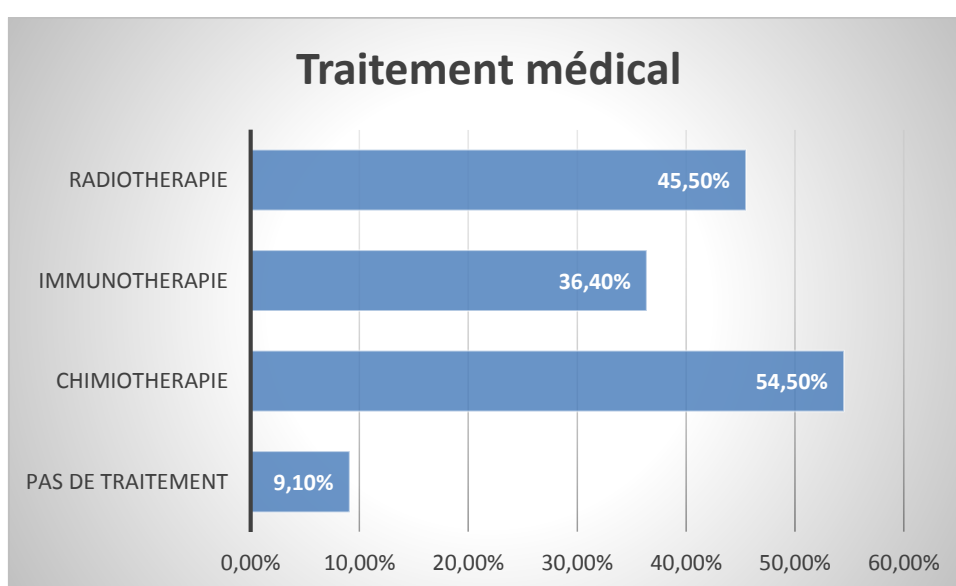


Figure 22 : les différents traitements médicaux instaurés aux patients

F. Évolution :

- L'intervalle de survie chez nos patients varie entre 03 et 36 mois avec une survie moyenne de 9,4 mois.
- À l'heure de l'analyse des données, trois patients (27,30%) sont encore en vie et huit patients (72,70%) sont décédés.

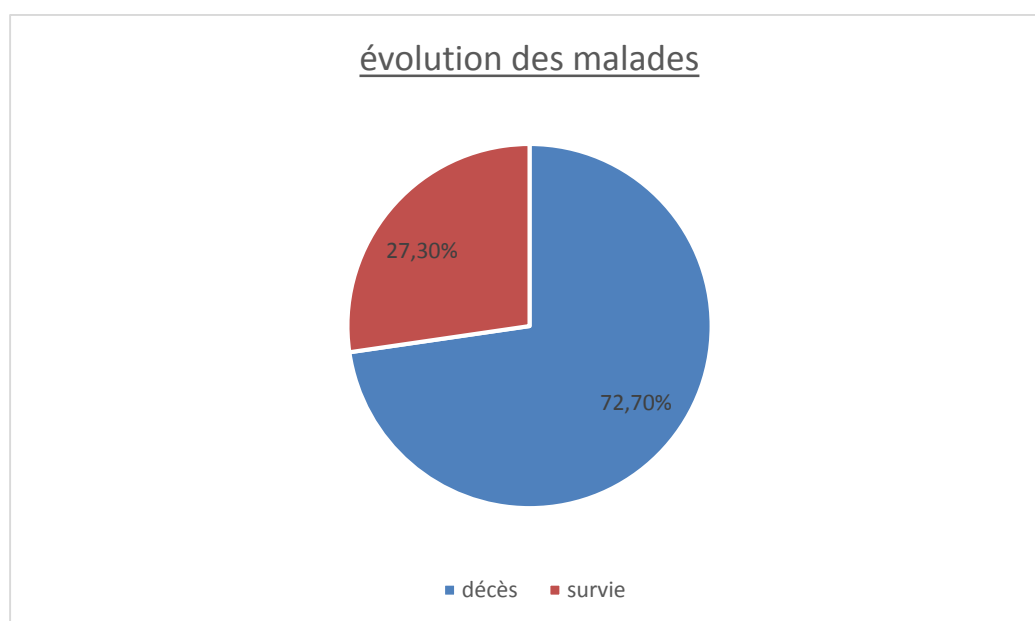


Figure 23 : évolution des malades

DISCUSSION

A. Données épidémiologiques :

Des études internationales ont montré que l'incidence du mélanome augmente depuis plus d'un demi-siècle. Les populations à la peau claire des pays industrialisés sont les plus touchées par ce phénomène. Dans ces régions, le mélanome est généralement le cancer à la croissance la plus rapide et son incidence double tous les 15 à 20 ans.

L'Organisation mondiale de la santé a publié la dernière mise à jour sur les estimations de la morbidité et de la mortalité du mélanome en 2012, et les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

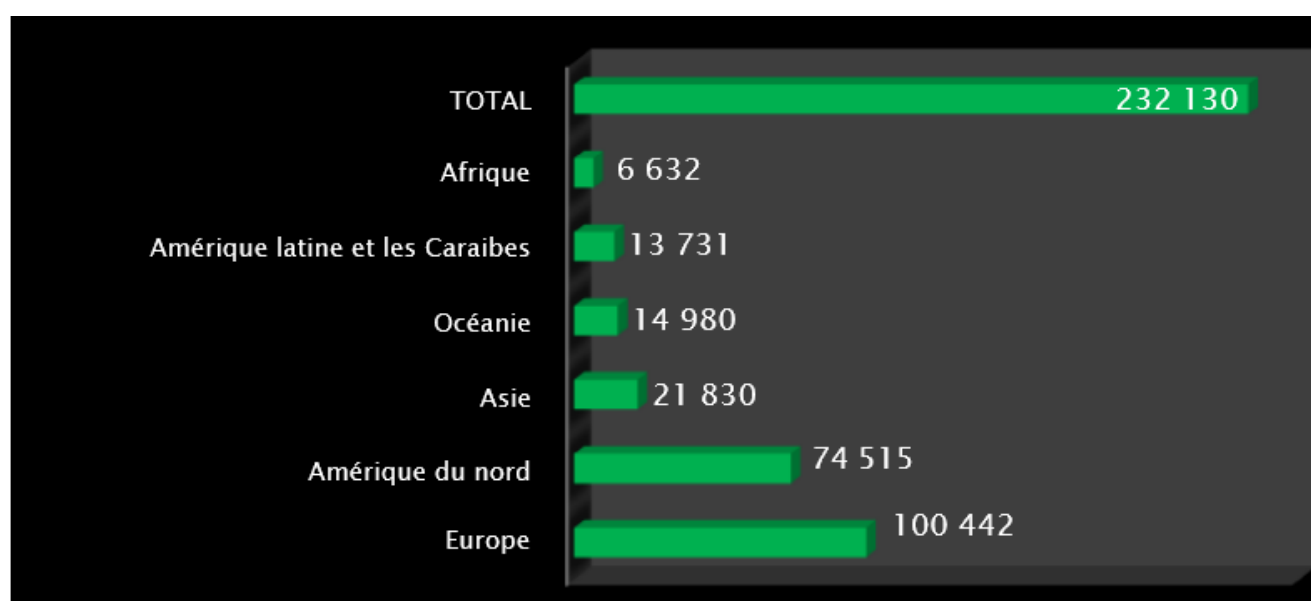


Figure 24 : estimation de l'incidence du mélanome dans le monde par l'OMS en 2012. [17]

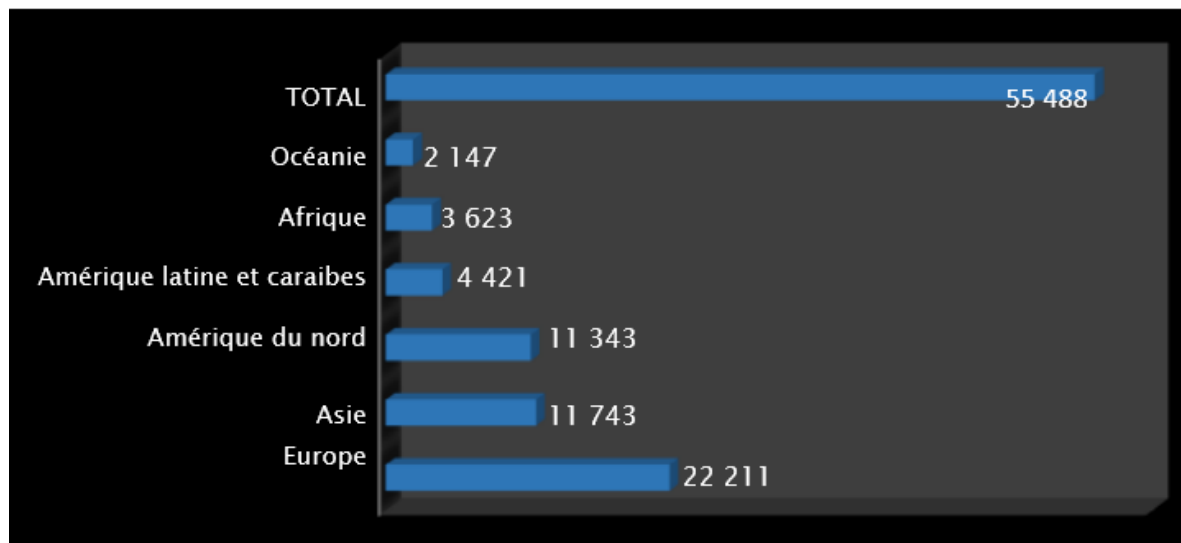


Figure 25 : estimation de la mortalité attribuée au mélanome dans le monde par l'OMS en 2012. [17]

L'incidence la plus élevée de la maladie se trouve en Australie (de 1998 à 2002, 55,8 hommes et 41,1 femmes pour 100 000 habitants étaient touchés chaque année), suivie des États-Unis et de la Nouvelle-Zélande.

En Europe, la morbidité et la mortalité ont considérablement augmenté dans tous les pays depuis les années 1950. Elle était plus précoce et plus importante dans les pays d'Europe du Nord, suivis par ceux d'Europe de l'Ouest, puis de l'Est et du Sud. Les différences géographiques sont très importantes : les gradients nord-sud et ouest-est montrent une double tendance à la baisse. Une analyse des dernières tendances montre que dans les pays à taux de morbidité élevés comme l'Europe du Nord, le taux de morbidité s'est stabilisé et le taux de mortalité des jeunes a baissé. [78]

La Suisse est particulièrement touchée par le mélanome, car les dernières statistiques mondiales fixent l'incidence comme la plus élevée d'Europe, qui a presque

doublé entre 2002 et 2012, ce qui a amené certains auteurs à parler. D'« épidémie» de mélanome.

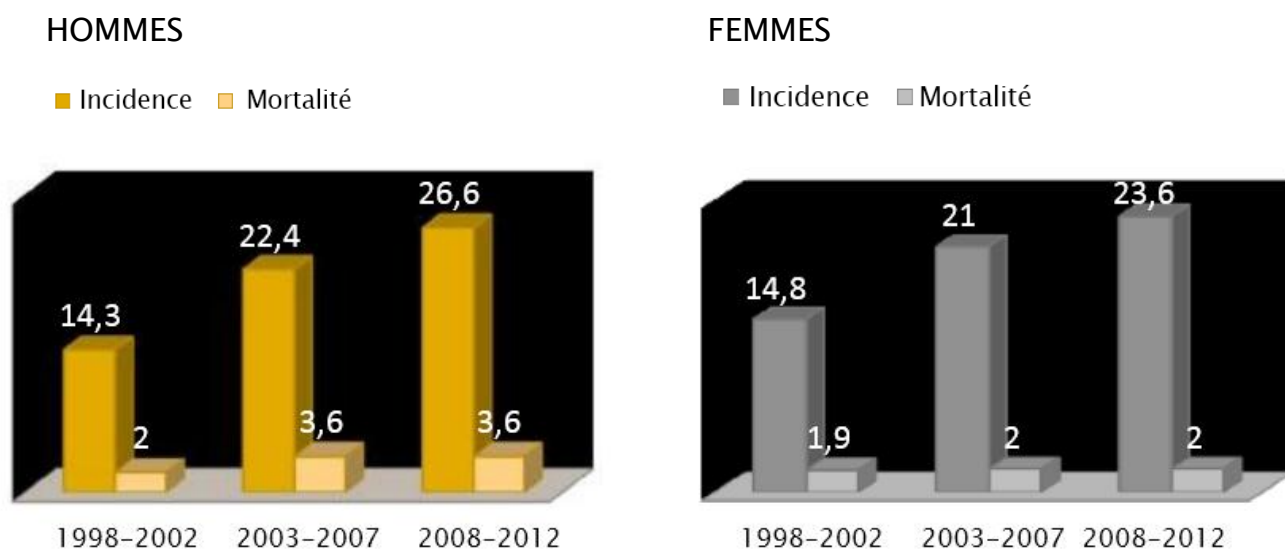


Figure 26 : évolution épidémiologique du mélanome en Suisse chez les deux sexes entre 2003 et 2012. [79]

En extrapolant les données collectées en routine par les registres cantonaux des tumeurs, le mélanome représente 5% de toutes les pathologies cancéreuses malignes en Suisse. C'est également le deuxième cancer le plus fréquent chez les adultes suisses de moins de 40 ans. L'âge au diagnostic est relativement jeune, ce qui signifie que chaque décès nécessite en moyenne 15 ans de durée de vie potentielle, ou la perte globale de durée de vie potentielle similaire à la cirrhose, qui est deux fois celle du diabète

En France, entre 1980 et 2000, le taux d'incidence du mélanome standardisé sur la population mondiale a augmenté de 2,4 à 7,6 pour 100 000 personnes/années chez les hommes et de 3,9 à 9,5 chez les femmes.

L'augmentation de la morbidité s'accompagne d'une augmentation de la mortalité. Entre 1969 et 1997, le taux de mortalité des femmes par mélanome a augmenté de 2,7 fois et celui des hommes de 2,9 fois. En 2000, 1364 décès ont été attribués au mélanome.

Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale étaient de 1,6/100 000 personnes/années chez l'homme et 1,1/100 000 personnes/années chez la femme. [79, 80]

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

Au Maroc le mélanome occupe le troisième rang après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Alors que notre pays qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les autres pays du Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. Une étude marocaine réalisée entre 1973 et 1994 a permis de chiffrer le nombre de nouveaux cas par an à 13, ce qui réalise une prévalence de 0,048 cas/100.000 habitants/an et une fréquence relative de 5% par rapport aux autres cancers cutanés [83]. Ce chiffre doit toutefois être relativisé ~~car~~ en raison du grand nombre de patients subissant une intervention chirurgicale sans recherche histologique ou sans consultation des patients.

En fait, et depuis la précédente étude, les statistiques officielles sont rares, Néanmoins on rapporte que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires de Casablanca et de Rabat. Selon

une autre étude publiée en 2007, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2007. [83, 84]

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

1. Répartition selon l'âge :

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

Au Royaume-Uni, de 2009 à 2011, 27% en moyenne des cas diagnostiqués concernaient des personnes de moins de 50 ans et une moyenne de 24% des cas diagnostiqués concernaient des personnes de 75 ans et plus. [16]

Selon une étude menée à Dakar (dont 364 cas), l'âge moyen était de 50,9 ans, avec un cas extrême de 5 mois et 90 ans. La tranche d'âge des 40–70 ans est la plus touchée. [81]

En Tunisie, selon une étude rétrospective de 200 cas de mélanome cutané collecté par l'Institut Salah Azaiz qui a duré 36 ans (1969–2005), l'âge moyen d'apparition était de 55,4 ans. [87]

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

Dans notre série, l'âge moyen était de l'ordre de 57,3 ans.

Tableau 01 : l'âge moyen des patients selon les différentes études :

Études	Age moyen
Phan A. et <i>a/</i> 2011. [89]	60 ans
Damak T. et <i>a/</i> 2014. [87]	55,4 ans
Tarwate M. et <i>a/</i> 2010. [90]	60 ans
Hadj I. et <i>a/</i> . [91]	61 ans
Notre série	57,3 ans

2. Le sex-ratio

Les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé en 2012 montrent que si ce cancer est généralement plus fréquent chez les femmes que chez les hommes en Europe et en Afrique, c'est l'inverse en Amérique du Nord et en Océanie.

Tableau 02 : le sex-ratio standardisé mondial selon l'OMS en 2012. [17] :

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

Le sex-ratio standardisé mondial est de 1,08 H/F, mais les hommes enregistrent les taux de mortalité les plus élevés par rapport aux femmes (31 390 chez les hommes contre 24 098 chez les femmes en 2012), ce qui fait glisser le sexe masculin entre les facteurs cliniques de mauvais pronostic.

Une étude du National Bureau of Statistics au Royaume-Uni a montré que l'incidence chez les jeunes femmes est plus élevée que celle des hommes pour les tranches d'âge situé entre 20 et –24 ans et que le sex-ratio est de 4H / 10F, mais l'incidence est plus élevée chez les Hommes à partir de 64 ans, le sex-ratio est de 17H/10F. [16]

Au Maroc, une légère prédominance féminine a été notée dans la plupart des études. La quasi-totalité des cas étudiés dans notre série sont des militaires, ce qu'il nous donne un sex-ratio H/F de 1,2.

Tableau 03 : sex-ratio, comparaison avec différentes études :

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

3. Les facteurs de risque :

Dans notre série, une exposition solaire chronique a été mentionné chez cinq patients (45%), et intermittente chez quatre patients (36%). Des études épidémiologiques analytiques ont montré le rôle de l'exposition intermittente au soleil et sont schématisées dans le tableau suivant (avec des ratios de cotes [OR] de 1.6 à 1.7). [92, 93, 94]

Tableau 04 : résultats des études épidémiologiques sur l'exposition du soleil comme facteur de risque du mélanome

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

Au sein de notre échantillon, Le phototype III présidait l'ensemble de l'échantillon avec un taux de 55% suivi par le phototype IV avec un pourcentage de 27 %, alors que le phototype I s'absentait carrément au sein du groupe étudié. Les autres variantes (II, IV) sont présentes avec des pourcentages égaux (9%)

Ces divergences de résultats avec la littérature peuvent être expliquées par le degré important d'ensoleillement dans notre population, mais le mélanome dans notre série prédomine au niveau des zones non photo-exposées, et plus précisément sur les zones d'appuis et au niveau des muqueuses, notamment la muqueuse ano-rectale.

B. Les données cliniques :

Le retard au diagnostic est habituel dans le mélanome, et le délai rapporté varie de 1 à 3,7 ans dans les séries les plus représentatives [100, 101, 102]. De nombreux facteurs contribuent à cette situation : l'âge du patient, la localisation souvent cachée, les manifestations cliniques souvent rares ou asymptomatiques. Les taches pigmentaires légères ne sont généralement pas soulagées et sont souvent complètement asymptomatiques, ce qui ne sera pas le motif de consultation chez de nombreux patients et dans de nombreux pays aux quatre coins du monde. S'il s'agit d'un pays pauvre ou en développement où les services médicaux ne sont pas toujours faciles, c'est encore plus important.

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

Tableau 05 : délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines:

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

33% des mélanomes dans notre série survenaient sur le membre inférieur, on rejoint le rang des études américaines (Ridegway ; Sutherland CM) qui trouvent que le nombre d'ALM des pieds est 5 à 16 fois plus important que celui des mains. [106, 107]

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

Tableau 06 : le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines :

Études	Siège le plus fréquent
Joanna ghozayel et <i>a/</i> . [81]	La plante du pied : 79%
Mariam Tarwate et <i>a/</i> . [90]	La plante du pied : 41,6%
Bachti B. [88]	La plante du pied : 73%
Damak Tarak et <i>a/</i> . [87]	La plante du pied : 43%
Notre série	La plante du pied : 33%

L'aspect ulcéro-bourgeonnant a prédominé chez nos patients avec un chiffre de 60%, une valeur un peu plus élevée que les résultats des autres études faite à ce sujet, et qui peut être attribuée à la fréquence des ALM dans notre série.

Tableau 07 : l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études :

Études	Forme clinique
Hadj I. et <i>a/</i> . [91]	Bourgeonnante : 35%
Tarwate M. et <i>a/</i> . [90]	Ulcéro-bourgeonnante : 63,3%
Bachti B. [88]	Ulcéro-bourgeonnante : 46%
Notre série	Ulcéro-bourgeonnante : 60%

C. Les données anatomopathologiques :

1. Les types histologiques :

Selon les données des études internationales, Le mélanome nodulaire est le 2ème sous-type histologique de mélanome et représente moins de 20% des mélanomes [105]. Dans notre série, cette forme histologique prédominait avec 55%.

Dans une série tunisienne, le mélanome nodulaire prédominait avec un pourcentage de 43,5%. Le tableau ci-dessous nous permet une comparaison avec d'autres études africaines en fonction du type histologique qui présidait leurs échantillons :

Tableau 08 : le type histologique, comparaison avec des études africaines

Études	Type histologique
Hadj I. et <i>al</i> [91]	Acrolentigineux : 38,7%
Tarwate M. et <i>al</i> . [90]	Nodulaire : 68,3%
Damak T. et <i>al</i> . [87]	Nodulaire : 43,5%
Lakraichi A. [119]	Acrolentigineux : 52%
Notre série	Nodulaire : 55%

2. L'immunohistochimie :

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

La protéine S 100 + (96%, très sensible dans tous les sous-types, marquage nucléaire et cytoplasmique) a été positif dans sept cas. L'HMB45 est très spécifique, mais moins sensible que S100 car plus focal dans 10% des mélanomes desmoplastiques,

73 à 100% des mélanomes primitifs et 58 à 95% (83% dans une méta-analyse) des formes métastatiques, il était positif dans six cas. Le Melan A (MART-1) est utile, positif dans 85 à 97% des primitifs (7% des desmoplasiques) et 57 à 92% (moyenne de 86%) des métastases avec spécificité de 95 à 100%, positif également dans les sarcomes à cellules claires et dans tous les nævus, dont ceux de Spitz, congénitaux et intraganglionnaires, positif également dans sept cas.

3. Les facteurs histopronostics :

➤ L'indice de Breslow :

La fréquence des mélanomes épais (indice de Breslow > 2mm) dans notre étude témoigne non seulement du retard diagnostic. Toutes les études marocaines à ce sujet ont montré que l'indice de Breslow dépassait les 2mm chez la majorité de leurs patients. Dans notre étude, le pourcentage des mélanomes épais était 55%.

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

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

Tableau 09 : indice de Breslow, comparaison avec études africaines et maghrébines :

Études	Indice de Breslow (mm)
Damak T. et <i>al.</i> [87] Tunisie 2014	14
Swan et <i>al.</i> [103] Afrique du sud 2003	3,17
El Euch et <i>al.</i> [104] Tunisie 2010	8,34
Tarwate M. et <i>al.</i> [90] Maroc 2010	10
Notre étude	6,16

D. Résultats du bilan d'extension et classification :

L'examen clinique a révélé des métastases ganglionnaires inguinales chez neuf patients, des ADP axillaires chez cinq patients et des adénopathies jugulo-carotidiennes chez un patient.

La radiographie locale a été réalisée chez 2 patients présentant des mélanomes cutanés avec suspicion d'infiltration locale. Elle a objectivé une image d'ostéolyse chez le patient porteur du mélanome du gros orteil, et un épaissement des parties molles sans lésion osseuse visible en regard chez un autre patient.

L'échographie des aires ganglionnaires a également révélé huit cas d'ADP métastatiques (6 inguinales, 1 axillaires et 1 jugulo-carotidienne).

La TDM TAP a objectivé des métastases osseuses chez trois patients, pulmonaires chez quatre patients, hépatiques chez cinq patients et des nodules spléniques chez deux patients.

L'IRM cérébrale a objectivé des métastases cérébrales chez deux patients

Chez nos patients, Le mélanome nodulaire et acrolentigineux ont marqué leur présence avec un taux de 55% et 25% de métastase chacun.

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

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

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

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

E. Les données thérapeutiques :

1. Le traitement chirurgical :

➤ L'exérèse chirurgicale :

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

➤ Le curage ganglionnaire :

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

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

2. Les traitements systémiques :

Les principales indications du traitement systémique sont les métastases régionales inopérables et les métastases à distance (stade IV). Parmi la longue liste de médicaments cytostatiques disponibles, seuls quelques-uns ont été capables d'induire des réponses tumorales, mais sans prolonger la survie. De nouveaux composés ciblés et des médicaments immunothérapeutiques ont toutefois permis de prolonger la survie [126,127]. Les deux principaux objectifs du traitement systémique sont les suivants :

- Prolongation de la survie.
- A Réduction de la taille ou de la charge tumorale avec pour conséquence une diminution des symptômes.

a) Thérapie ciblée

Dans le mélanome, différentes mutations activatrices ont été décrites, entraînant principalement une augmentation de la signalisation des voies de la protéine activée par des agents mitogènes (MAP) kinase et AKT [128]. De nombreux inhibiteurs ciblés ont déjà été développés ou sont en cours d'étude clinique (tableau 6).

Environ 45% des patients atteints de mélanome cutané sont porteurs d'une mutation activatrice BRAF V600, pour laquelle plusieurs inhibiteurs hautement sélectifs ont été développés. Il a été démontré que le vémurafénib et le dabrafénib permettaient d'obtenir un taux élevé de réponse tumorale rapide (environ 50 %) chez les patients porteurs de la mutation V600E et une prolongation substantielle de la période sans progression et de la durée de vie par rapport à la dacarbazine (DTIC) [126e129]. Le vémurafénib et le dabrafénib sont autorisés pour le traitement du mélanome aux États-Unis et dans l'Union européenne (UE). Le vémurafénib est administré sous forme de médicament oral avec une dose standard actuelle de 960 mg deux fois par jour et le dabrafénib sous forme de médicament oral avec une dose standard de 150 mg deux fois par jour. Des effets secondaires systémiques mineurs (arthralgie, fatigue) mais cutanés majeurs ont été rapportés, notamment une photosensibilité (uniquement le vémurafénib), le développement de tumeurs épithéliales et, dans de rares cas, de nouveaux mélanomes primaires. Le développement d'une résistance secondaire aux inhibiteurs de BRAF, avec des évolutions variables dans le temps, est un événement fréquent. Les inhibiteurs de MEK

complètent l'inhibition de la voie MAP kinase, et les combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et de MEK, comme le vemurafenib þ cobimetinib et le dabrafenib þ cobimetinib, ont montré, dans trois essais indépendants de phase III, qu'elles augmentaient significativement le taux de réponse objective, le taux de progression libre et la durée de vie. Par conséquent, l'association de l'inhibition de BRAF et de MEK est la norme actuelle dans le traitement des patients présentant des mutations de BRAF lorsque cette stratégie thérapeutique est indiquée (tableau 7).

Une petite proportion de mélanomes survenant dans des sites protégés du soleil présentent des mutations de cKIT et ont été traités par l'inhibiteur de cKIT, l'imatinib-mésylate. Des réponses ont été décrites dans des rapports de cas et un essai de phase II a révélé un taux de réponse objective de 23 % chez des patients atteints de mélanome muté par cKIT (tableau 7) [67].

Une mutation NRAS est détectée dans 15 à 20 % des MC. Actuellement, il n'existe pas de molécules inhibantes directement NRAS. Cependant, des essais ont été réalisés chez ces patients avec des inhibiteurs de MEK comme le binimetinib (essai NEMO, NCT01763164) et le pimasertib (EMD Serono, NCT01693068).

b) Immunothérapie :

Des cytokines telles que l'IFN- α et l'IL-2 ont été examinées dans plusieurs essais cliniques sur le mélanome et ont obtenu des taux de réponse modérés dans des essais non contrôlés. L'amélioration de la survie n'a jamais été démontrée dans des essais cliniques randomisés. Les stratégies de vaccination ont suscité beaucoup d'intérêt, mais aucun vaccin efficace n'a été développé jusqu'à présent. Dans certains essais, les résultats suggèrent même des effets délétères [134].

Le blocage des molécules CTLA-4 et PD-1 exprimées par les lymphocytes supprime la régulation négative des réponses immunitaires et entraîne une activation continue des lymphocytes permettant de tuer les cellules tumorales. Cette immuno-stimulation n'est pas spécifique et peut entraîner une toxicité à médiation immunologique. L'anticorps anti-CTLA-4, l'ipilimumab, a été la première immunothérapie qui a montré un bénéfice sur la durée de vie dans deux essais contrôlés sur le mélanome métastatique [127e129,134e138]. L'ipilimumab est autorisé pour le traitement du mélanome aux États-Unis et dans l'Union européenne. Il est actuellement administré en quatre perfusions intraveineuses à la dose de 3 mg/kg/infusion espacées de 3 semaines. Des réactions auto-immunes graves, y compris des éruptions cutanées, des colites, des thyroïdites, des hépatites, des hypophysites et autres, peuvent se développer chez certains patients et nécessitent une prise en charge interdisciplinaire. La reconnaissance précoce de ces réactions est obligatoire et nécessite une formation spécifique des médecins traitants.

Le taux de réponse à l'ipilimumab n'est que d'environ 15%, mais des rémissions durables remarquables ont été observées chez des patients de stade IV précédemment traités par d'autres médicaments. Les patients présentant une maladie stable ou une progression initiale de la maladie peuvent également bénéficier d'une survie prolongée. Entre-temps, l'introduction des anticorps PD-1 a modifié le rôle de l'ipilimumab, qui, à l'avenir, ne sera plus considéré comme le traitement de choix pour la thérapie de première ligne, mais l'ipilimumab sera probablement utilisé en combinaison avec les anticorps anti PD-1.

Les anticorps PD-1 nivolumab et pembrolizumab sont autorisés pour le traitement du mélanome métastatique non résécable aux États-Unis et en Europe. Il a été démontré que le nivolumab améliore la survie sans progression et la survie

globale par rapport à la dacarbazine (essai CheckMate-066) et par rapport à l'ipilimumab (essai CheckMate-067).

Le pembrolizumab a amélioré l'absence de progression et la SG par rapport à l'ipilimumab (essai KEYNOTE-006). Des taux de réponse objective de w50% ont été atteints avec le blocage de PD-1. Cependant, les données sur la survie à long terme ne sont pas encore largement disponibles, mais dans certaines études, un taux de survie à 2 ans de 50% semble être atteint par les bloqueurs PD1. Le blocage du PD-1 sera à l'avenir le traitement de première ligne des patients atteints de tumeurs de type sauvage BRAF, et pourrait être envisagé pour le traitement de première ligne également chez les patients présentant une mutation BRAF. Dans notre population quatre patients (36%) ont bénéficié d'un traitement de Pembrolizumab a la dose de 200mg\3semaines, chez qui deux patients (50%) ont présenté une rémission partielle, un patient a marqué une progression et le dernier patient s'est stabilisé.

L'association du nivolumab et de l'ipilimumab s'est avérée supérieure en termes de survie sans progression à l'ipilimumab et au nivolumab en monothérapie (essai Check-Mate-067), ce qui a conduit à une autorisation de la FDA avant que les données sur la survie globale ne soient disponibles. Cependant, il y a clairement une toxicité accrue par rapport au traitement avec les substances seules.

c) **Chimiothérapie :**

La chimiothérapie peut être envisagée en deuxième et troisième ligne chez les patients présentant une résistance à l'immunothérapie et à la thérapie ciblée. La chimiothérapie peut encore avoir un rôle à jouer comme traitement de première ligne dans les pays où les nouveaux médicaments ne sont pas disponibles ou ne sont pas remboursés.

Dans notre échantillon, la chimiothérapie a été instaurée d'emblée chez six patients (54,5%), dont six patients ont reçu la Dacarbazine en 1^{ere} lignée et deux patients seulement ont eu Carboplatine + Paclitaxel en 2^{eme} ligne. La réponse était 50% de stabilisation et 50% de progression pour les deux lignes de chimiothérapie.

Un certain nombre d'agents à l'efficacité comparable sont disponibles pour la chimiothérapie systémique du mélanome au stade avancé. La chimiothérapie peut conduire à la régression des tumeurs et à une réduction des symptômes liés à la tumeur. La monothérapie la plus ancienne est la dacarbazine (DTIC). Des rémissions objectives (réduction de plus de 50 % de la masse tumorale) ont été rapportées dans la littérature ancienne chez jusqu'à 28,6 % des patients. Des essais multicentriques récents ont toutefois démontré que les taux de rémission ne sont que de 5 à 12 % (tableau 9) [143e146].

Tableau 10 : propositions des principales recommandations publiées :

Stades	Schéma thérapeutique	Durée
BAD [131] [MARSDEN 2010]	I II III Toutes doses	Non recommandée
Pays Bas [126] [VEERBEECK 2013]	IIII Toutes doses	Non recommandée
Swiss [135] [DUMER 2011]	Ulcéré N1a Dose intermédiaire, Interféron pegylé	
Ontario [133] [WRIGHT 2011]	II B–II C III A –Forte dose 20 Mu/m ² /j x5/sem puis 10 MU x 3/sem – Pegylé 6mcg/kg/sem puis 3mcg/kg/sem	–1 mois puis 11 mois –2 mois puis 5 ans

d) La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage positif :

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

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

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

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

F. Suivi et évolution des malades :

La surveillance post traitement a concerné tous nos patients. Pour les patients bénéficiant du traitement chimiothérapique, trois patients ont présenté une alopecie (37,5%), quatre patients (50%) ont présenté une anémie de grade 1 et 2, et trois patients (37,5%) ont eu des hématémèses. Cependant pour les patients sous traitement d'immunothérapie, deux patients (50%) ont développé un rash cutané et un seul patient (25%) a présenté une diarrhée.

Concernant la survie des malades, elle varie entre 03 et 36 mois avec une survie moyenne de 9,4 mois. A l'heure de l'analyse des données, trois patients (27%) sont encore en vie alors que huit patients sont décédés.

La fréquence et l'étendue des examens de suivi dépendent des caractéristiques de la tumeur primaire. Les 5 premières années suivant la chirurgie sont les plus importantes, car 90 % de toutes les métastases se produisent pendant cette période. Des métastases tardives peuvent toutefois survenir dans le cas du mélanome et indiquent la pertinence d'un suivi au-delà de 5 ans. Les patients qui ont eu des antécédents de mélanome ont un risque accru de mélanome primaire secondaire, ce qui ajoute une importance accrue aux réexamens cliniques réguliers.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Pour tous les stades de mélanome, le NCCN recommande un examen de la peau au moins une fois par an à

vie et une éducation concernant les auto-examens mensuels de la peau. Il s'agit de la seule recommandation pour le stade 0. La fréquence de la surveillance dermatologique est fournie dans une fourchette et doit être ajustée en fonction du risque de récurrence de la maladie chez le patient ainsi que de nouveau mélanome primaire en fonction du phénotype du grain de beauté et des antécédents familiaux. Les patients des stades IA à IV doivent également être informés de la nécessité d'effectuer un auto-examen des ganglions lymphatiques en plus des auto-examens réguliers de la peau. Les patients atteints d'une maladie de stade IA à IIA doivent subir un examen des antécédents et un examen physique avec une attention particulière aux ganglions lymphatiques et à la peau tous les 3 à 12 mois pendant cinq ans, puis tous les ans selon les indications cliniques. L'imagerie de routine n'est pas recommandée pour les maladies de stade IA à IIA. Les patients atteints de la maladie aux stades IB à IV doivent subir une anamnèse et un examen physique avec une attention particulière aux ganglions et à la peau tous les 3 à 6 mois pendant deux ans, puis tous les 3 à 12 mois pendant trois ans, et ensuite au moins une fois par an, avec la recommandation spécifique d'une surveillance dermatologique à vie. Les considérations d'imagerie de routine à cinq ans pour surveiller le mélanome de stade IIB à IV pour la maladie récurrente ou métastatique comprennent la radiographie thoracique, la tomodensitométrie (TDM), et/ou la tomographie par émission de positons (TEP) tous les 3 à 12 mois et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) annuelle du cerveau. Toutefois, l'imagerie radiologique de suivi systématique n'est pas recommandée pour les mélanomes de stade IA à IIA. Les analyses sanguines visant à détecter une maladie récurrente ne sont pas recommandées au cours du suivi, quel que soit le stade du mélanome. Cependant, les taux sériques de lactate

déshydrogénase (LDH) sont considérés comme précieux au moment du diagnostic dans les mélanomes de stade IV pour leur valeur pronostique.²

Société européenne d'oncologie médicale (ESMO). Les lignes directrices de l'ESMO ne suivent pas un système de stratification, mais fournissent des recommandations générales pour la surveillance des patients à risque de récurrence et de nouvelle maladie. Contrairement aux lignes directrices précédentes, il n'y a pas de consensus actuel sur la fréquence du suivi des patients et l'utilisation de l'imagerie. Les mélanomes primaires minces présentent un faible risque de rechute, et l'imagerie de routine n'est pas recommandée pour ces patients. Chez les patients à haut risque (c'est-à-dire ceux qui ont des tumeurs primaires épaisses ou une résection récente de la tumeur), la tomographie +/- la TEP sont suggérées pour une détection plus précoce de la rechute. Si des tests de laboratoire sont demandés, le sérum S100 est reconnu comme le marqueur sanguin le plus précis pour la récurrence de la maladie et est utilisé pour surveiller la progression de la maladie. L'ESMO suggère également d'éduquer les patients sur la nécessité d'éviter le soleil et de procéder à des auto-examens réguliers de la peau et des ganglions lymphatiques périphériques tout au long de la vie⁶.

Académie américaine de dermatologie (AAD). Le 2010 AAD Guidelines/Outcomes Committee a formé un groupe de travail chargé d'évaluer et de formuler des recommandations concernant les directives de soins pour le mélanome cutané primaire. Les recommandations du groupe de travail conseillent aux cliniciens d'évaluer le patient individuellement au moins une fois par an et éventuellement tous les 3 à 12 mois en fonction de plusieurs facteurs affectant le risque de récurrence et de nouveau mélanome primaire. Ces facteurs modificateurs comprennent le stade de la tumeur, les antécédents de mélanomes multiples, la présence de nævus atypiques,

les antécédents familiaux de mélanome, l'anxiété du patient et sa capacité à reconnaître les signes et symptômes de la maladie. Les patients doivent également être informés de la nécessité de procéder à un auto-examen mensuel de la peau et des ganglions lymphatiques.⁷ Les tests de laboratoire et les études d'imagerie de surveillance de routine ne sont pas recommandés chez les patients asymptomatiques. Bien que les études d'imagerie puissent être envisagées chez les patients présentant un risque élevé de récurrence, elles ne sont pas recommandées après cinq ans.

Association britannique des dermatologues (BAD). La recommandation de suivi de la BAD pour les mélanomes in situ est l'auto-examen, sans suivi supplémentaire. Les mélanomes de stade IA doivent faire l'objet d'une anamnèse et d'un examen physique 2 à 4 fois pendant 12 mois. Les mélanomes de stade IB à IIIA doivent faire l'objet d'une anamnèse et d'un examen physique tous les trois mois pendant trois ans, puis tous les six mois pendant deux ans. Les mélanomes de stade IIIB à C et les mélanomes de stade IV réséqués doivent être évalués tous les trois mois pendant trois ans, tous les six mois pendant les deux années suivantes, puis annuellement pendant les cinq années suivantes. Une surveillance par tomodensitométrie peut être envisagée chez ces patients si nécessaire. Les mélanomes de stade IV non réséqués doivent être examinés en fonction des besoins cliniques. Il n'y a pas de directives spécifiques concernant l'utilisation des analyses sanguines dans le cadre des pratiques de suivi.⁸ Les intervalles de suivi doivent être adaptés à chaque patient.

G. Limites et perspectives :

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

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

CONCLUSION

Le mélanome est une prolifération tumorale maligne qui se développe aux dépens des mélanocytes. Son incidence est en augmentation constante dans le monde entier ce qui en fait un problème majeur de santé publique.

Sa gravité est principalement liée à sa forte capacité métastatique qui met en jeu le pronostic vital du patient si la lésion n'est pas détectée précocement d'où l'amélioration du diagnostic précoce reste un enjeu majeur.

Au stade précoce, la prise en charge est satisfaisante, basée sur la nécessité de chirurgie avec des marges de sécurité suffisantes, un curage ganglionnaire discuté au cas par cas et un traitement adjuvant.

Au stade métastatique, le pronostic qui était sombre ces dernières décennies et pour qui il n'existait aucun plan de traitement efficace, l'avènement de deux grandes classes thérapeutiques dans notre arsenal thérapeutique : les thérapies ciblées et l'immunothérapie l'ont radicalement transformé. En effet, l'immunothérapie, et après plusieurs années de recherche infructueuses, vient d'être enrichie de plusieurs molécules démontrant un bénéfice en termes de survie globale : l'ipilimumab et les inhibiteurs de PD1. Cependant, et malgré ces progrès, la recherche Clinique a encore beaucoup de réponses à nous apporter, notamment sur les séquences des traitements et les associations entre molécules.

RESUME

RESUME

L'idée et l'initiative de réaliser ce travail découle du fait qu'il n'ait pas une data base structurée et assez solide concernant les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du mélanome métastatique portant un timbre marocain. A travers une étude, recrutant 11 patients portant d'un mélanome métastatique du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès (HMMI-Meknès) sur une période de 05 ans (1er Janvier 2015 – 31 Décembre 2020), nous souhaitons établir le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du mélanome métastatique au Maroc.

La moyenne d'âge de nos patients était 57,3 ans. Le sex-ratio H/F était de l'ordre de 1,2. L'atteinte plantaire était la plus fréquente (37%). Le type nodulaire (55%) était le plus fréquents chez nos patients. Sur le plan thérapeutique, 55,5% des patients ont reçu une chimiothérapie de première ligne à base de Dacarbazine, dont seulement 33,3% ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne à base de Carboplatine + Paclitaxel. Le traitement avec immunothérapie, notamment le Pembrolizumab chez 4 patients soit 36,4% des cas a permis une rémission partielle chez deux patients, une stabilisation chez un patient et une progression chez un autre patient.

La prise en charge du mélanome au stade métastatique est un vrai problème de santé publique qui dépend des nouvelles thérapies prometteuses. A l'heure actuelle, la prévention reste le meilleur moyen pour lutter contre cette maladie grave et mortelle.

Abstract

The idea and initiative to carry out this work stems from the fact that there is no structured and solid enough data base concerning the epidemiological, clinical and therapeutic data of metastatic melanoma bearing a Moroccan stamp. Through a study, recruiting 11 patients with metastatic melanoma from the oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes (HMMI-Meknes) over a period of 05 years (January 1, 2015 – December 31, 2020), we wish to establish the epidemioclinical, therapeutic and evolutionary profile of metastatic melanoma in Morocco.

The average age of our patients was 57.3 years. The sex ratio M/F was about 1.2. Plantar involvement was the most frequent (37%) and nodular type (55%) was the most frequent in our patients. Therapeutically, 55.5% of the patients received first-line chemotherapy with Dacarbazine, while only 33.3% received second-line chemotherapy with Carboplatin + Paclitaxel. Treatment with immunotherapy, in particular Pembrolizumab in 4 patients, i.e. 36.4% of cases, resulted in partial remission in two patients, stabilization in one patient and progression in another. The management of metastatic melanoma is a real public health problem that depends on promising new therapies. At present, prevention remains the best way to fight this serious and deadly disease.

ملخص:

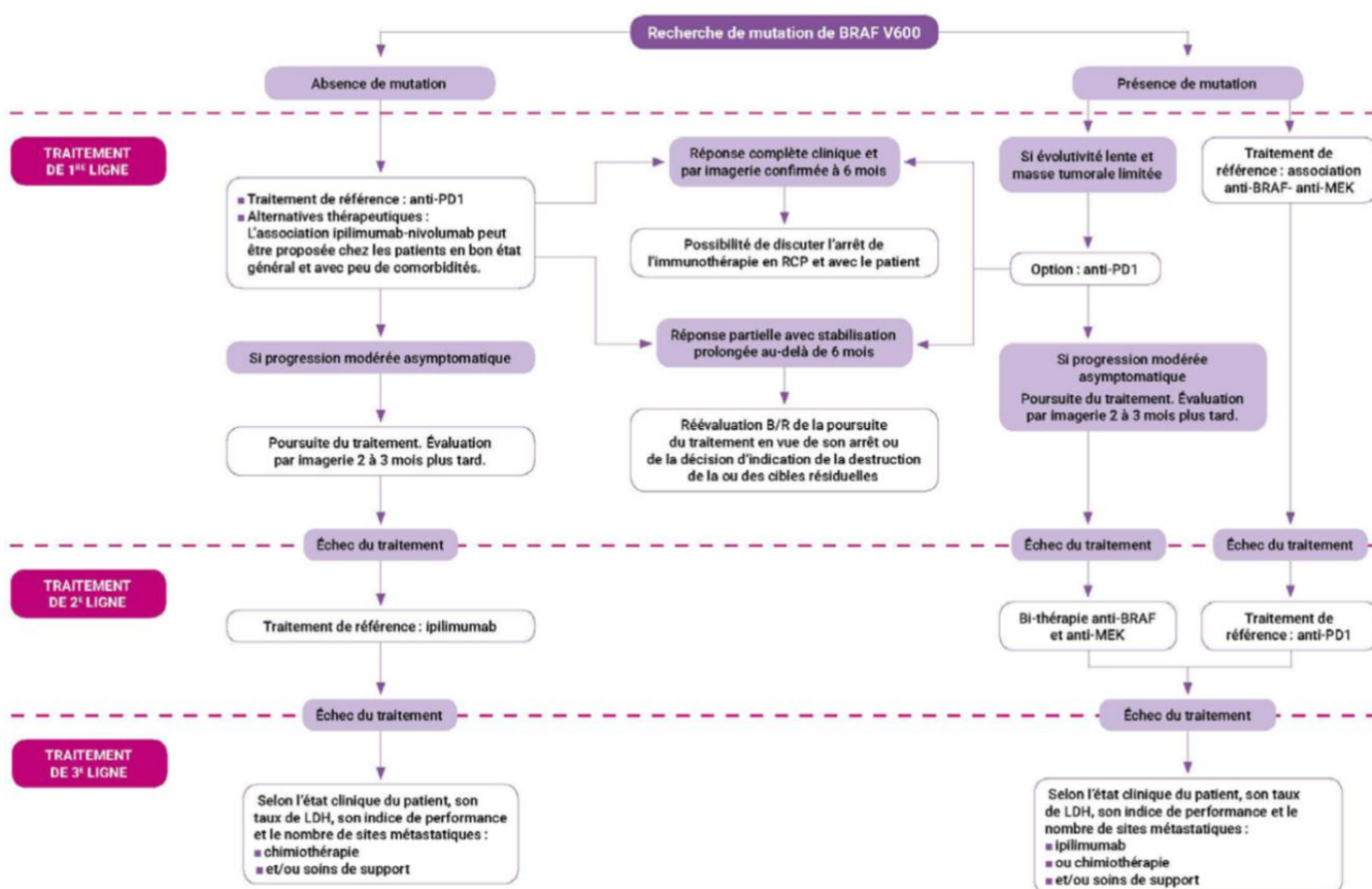
تتبع الفكرة والمبادرة لتنفيذ هذا العمل من حقيقة أنه لا توجد قاعدة بيانات منظمة ومتينة بما فيه الكفاية فيما يتعلق بالبيانات الوبائية والسريرية والعلاجية لسرطان الجلد النقيلي الذي يحمل طابعاً مغربياً. من خلال دراسة تجند 11 مريضاً مصاباً بسرطان الجلد النقيلي من قسم الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس (HMMI de Mèknes) على مدى 5 سنوات (1 يناير 31 - 2015 ديسمبر 2020)، نرغب في إنشاء المظهر الوبائي السريري والعلاجي والتطوري لورم الميلانوما النقيلي في المغرب.

كان متوسط عمر مرضانا 57.3 سنة. كانت نسبة الجنس رجل/امرأة حوالي 1.2. كان التورط الأخصي الأكثر شيوعاً 37% وكان النوع العقدي 55% الأكثر شيوعاً في مرضانا. من الناحية العلاجية، تلقى 55.5% من المرضى علاجاً كيميائياً من الدرجة الأولى مع داكاربازين، بينما تلقى 33.3% فقط علاجاً كيميائياً من الدرجة الثانية باستخدام كاربوبلاتين باكليتاكسيل. أدى العلاج بالعلاج المناعي، ولا سيما بيمبروليزوماب في 4 مرضى 36%، أي من الحالات، إلى هدأة جزئية في مريضين، واستقرار في مريض واحد وتطور في مريض آخر.

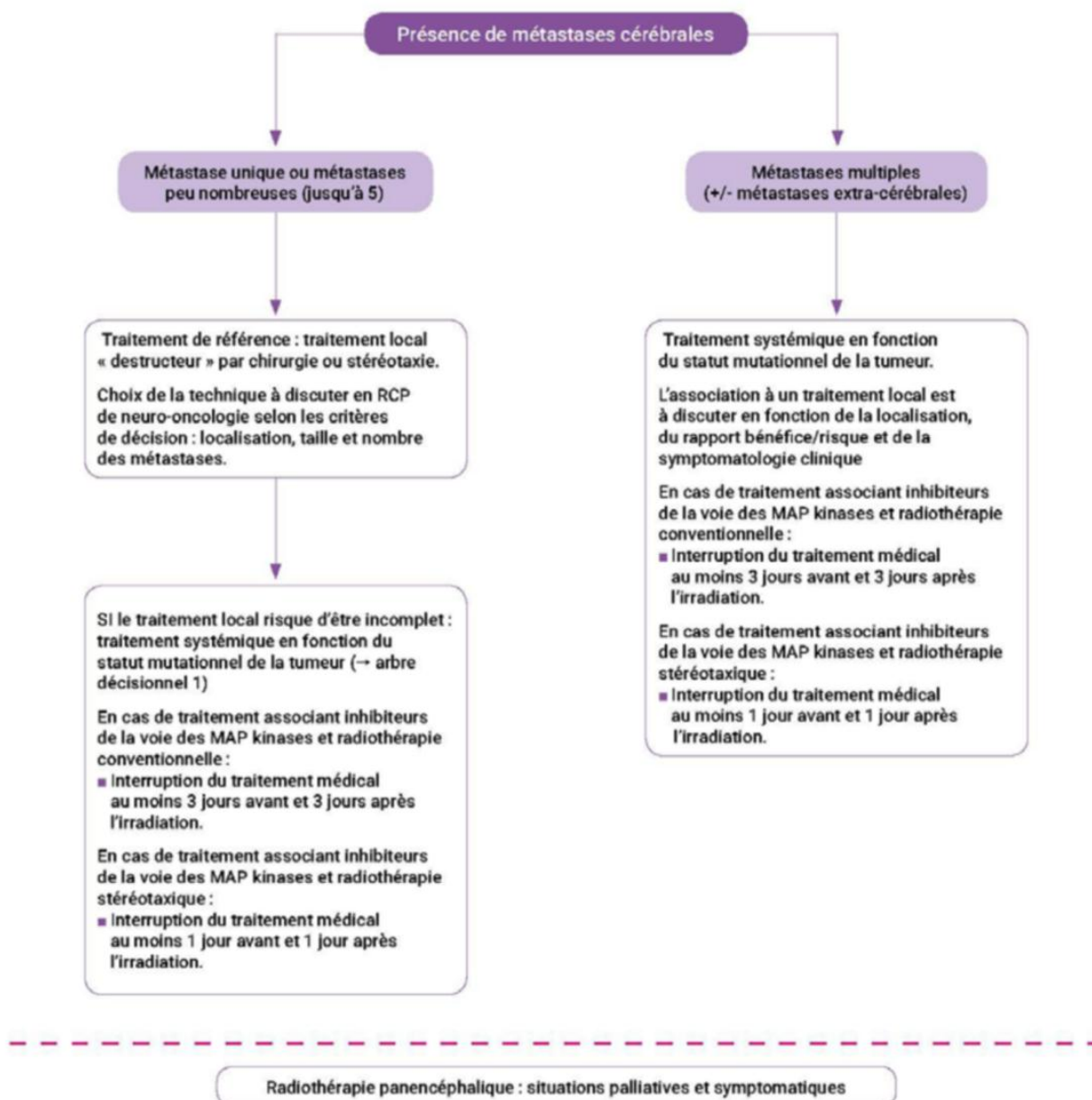
تعتبر إدارة الورم الميلانيني النقيلي مشكلة صحية عامة حقيقية تعتمد على علاجات جديدة واعدة. في الوقت الحاضر، تظل الوقاية أفضل طريقة لمكافحة هذا المرض الخطير والقاتل.

ANNEXES

ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1^{re} LIGNE, DE 2^e LIGNE ET DE 3^e LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE



ARBRE DE DÉCISION 2. TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV)



BIBLIOGRAPHIE

1. **Chartin M.**
Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique. Thèse de doctorat d'université. Toulouse: Université de Toulouse, 2011, p. 18–22
2. **Gaggioli, C. and E. Sahai.**
Melanoma invasion–current knowledge and future directions, 2007. *Pigment Cell Res* 20(3): 161–172.
3. **La Porta C.**
Cancer stem cells: lessons from melanoma, 2009. *Stem Cell Rev* 5(1): 61–65.
4. **Rambow, F. and L. Larue.**
The quest for the melanoma stem cell: still more questions than answers, 2010. *Pigment Cell Melanoma Res* 23(3): 307–309.
5. **Ferlay J, Steliarova–Foucher E, Lortet–Tieulent J, et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1380–1399.
6. **Institut National du Cancer.**
Les cancers en France–édition 2015.
7. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
8. **L. Chbani, I. Hafid, C. Nejjari et al.**
Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès–Boulemane. *EMHJ* • Vol. 19 No. 3 • 2013, p. 263–279
9. **The Office for National Statistics on request UK.**
10. **WHO.**
Cancer today. [en ligne]. Site disponible sur: <http://gco.iarc.fr>. (page consultée le 02/09/2016)
11. **Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY et al.**
Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2001, 105: 1774–1799.
12. **CEDEF.**
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes.
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) **139**, A150—A157

13. **Robert C. et Sarasin A.**
Xeroderma pigmentosum. Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion 2001 : 885-886.
14. **Fazza B, Zghal M, Bailly C.**
Mélanome et xeroderma pigmentosum: 12 cas. Ann dermatol Venereol 2001; 128: 503-6.
15. **Global Health Hub.**
Morocco's Children of the Moon Suffer in the Dark of Poor Health Care – Guest Post by Francine Krieger.
Disponible sur: <http://www.globalhealthhub.org/> (page consultée le 09/2016)
16. **Armstrong, B. K. and A. Krick.**
The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol, 2001, B63(1-3): 8-18.
17. **A.Phan, S. Touzet, S. Dalle et al.**
Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 1 57, p311 -318
18. **Kaskel P, Kind P, Sander S et al**
Krahn G (2000) Trauma and melanoma formation: a true association. Br J Dermatol; 143:749-53.
19. **Singh S, Nagpal SJ, Murad MH et al.**
Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033
20. **Grob JJ, Bonerandi JJ.**
The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 1998;134(1):103-4.
21. **American association for cancer research AACR**
Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma. Clin Cancer Res February 1, 2006 vol. 12 no. 3 673-678
22. **FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al**
Mélanome. Cancers « données générales, diagnostic et traitement ». Rabat 2016, p. 250-277

23. **MP Di Cesare, A Antunes, F. Truchetet.**
Mélanome. Encycl Méd Chir;
24. **Richard A. Scolyer, Georgina V. Longa, John F. Thompsona.**
Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care.
Elsevier et Masson, Molecular oncology 5 (2011) 124–136.
25. **Mélanome cutané – Institut National Du Cancer.**
Haute autorité de santé.
26. **Gray– Schopfer, V.C., Cheong et al**
Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16?
BrJ Cancer, 2006, 95(4): 496–505.
27. **Kutzner H, Schärer L, Requena L.**
Epithelioid and hyperpigmented melanocytic tumors. An overview.Pathologie
2007;28:411–21.
28. **Larue, L., Luciani, F., Kumasaka, M et al.**
Bypassing melanocyte senescence by beta–catenin: A novel way to promote melanoma. 2009, Pathol Biol (Paris).
29. **Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC et al.**
Multiple primary cutaneous melanomas. Cancer 1992;70:1911–6.
30. **Institut National du Cancer, HAS .**
Guide–affections de longue durée.Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Mélanome cutané Janvier 2012, p.11–16
31. **P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild et al**
Staging of cutaneous melanoma. Ann Oncol (2009) 20 (suppl 6): vi14–vi21.
32. **I, Whitley NO, Aisner J.**
The use of computed body tomography in malignant melanoma. Kostrubiak
1988;259:2896–289
33. **Réseau de cancérologie de Midi– Pyrénées .**
Référentiel régional de prise en charge, oncodermatologie, septembre 2015, p.8

34. **Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al.**
Standards Options Recommandations;Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer;Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU;Fédération Française de Cancérologie. Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006;93(4):371 – 84
35. **O. Bruot, V. Laurent, P. Olivier et al**
IRM corps entier avec séquence de diffusion, versus MORPHO-TEP dans le bilan d'extension du mélanome. CHU Nancy 2006.
36. **J.-C. Bourre a,b, P.-Y. Brard a, J. Charles et al**
Ganglion sentinelle et mélanome. Elsevier et Masson, Médecine Nucléaire (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.03.190>.
37. **J. Solassol, B. Guillot, T. Maudelonde.**
Les marqueurs pronostiques circulants du mélanome : profils protéomiques et études cliniques. Ann Biol Clin 2011 ; 69 (2) : 151–7.
38. **Dr Jean-Philippe Arnault**
Tumeurs Dermatologiques Journée d'enseignement du DES d'oncologie 23 janvier 2015
39. **Vicki H. Chu, Michael T. Tetzlaff, Carlos A. Torres- Cabala et al**
Impact of the 2009 (7th Edition) AJCC Melanoma Staging System in the Classification of Thin Cutaneous Melanomas,2012.
40. **Béatrice Vergier.**
Compte-rendu standardisé mélanome. Évolution de la classification TNM. Annales de pathologie (2011) 31S, S111—S112
41. **El houari A.**
Aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des melanomes cutanes et muqueux au chu hassan II de Fes à propos d'une serie prospective de 68cas. Pour l'obtention du diplome de specialite en medecine. Fes : Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, juin 2015, p.95
42. **Shapiro RL.**
Surgical approaches to malignant melanoma. Prac-tical guidelines.Dermatol Clin 2002;20(4):681—99.

43. **Réseau de Cancérologie d'Aquitaine.**
Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14
44. **C.R. Jecan, L. Raducu, I. Filip et al**
a review of frequent cutaneous malignancies. University of Medicine "Carol Davila" Bucharest Department of Plastic and Reconstructive Microsurgery, ClinicalEmergency Hospital "Prof. dr. Agrippa Ionescu" Bucharest RoJCED 2014; 1(1):46–51
45. **D. Buck, V. Rawlani, J. Wayne et al**
Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient's perspective, MD Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA Plast Surg. 2012 Spring; 20(1): e10–e15.
46. **R. Cardinal.**
Rappel Histologique des Cancers les plus fréquents : – Basocellulaires (Couche basale, pas de filaments d'union) – Spinocellulaires (Couche cornée, filaments d'union) – Mélanomes (Mélanocytes), 2015, vi. 28–3.
Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/5241261/>. (page consultée le 09/2016)
47. **Eve– Marie Neid– Bernard, sylvie Negrier .**Traitement du mélanome disséminé. La revue du praticien 2004 ; 54: 1210–1215.
48. **National cancer institute .**
Melanoma Treatment (PDQ®) November 7, 2014Disponible sur :
(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/p.4>). (page consultée le 07/2016)
49. **Nazarian, R., H. Shi, et al.**
Melanomas acquire resistance to B–RAF(V600E) inhibition by RTK or N–RAS upregulation, 2010. Nature 468(7326): 973–977.
50. **Roukos, D. H.**
PLX4032 and melanoma: resistance, expectations and uncertainty."Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(3): 325–328.

51. **Villanueva, J., A. Vultur, et al.**
Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K, 2010. *Cancer Cell* 18(6): 683–695.
52. **Wagle, N., C. Emery, et al.**
Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling, 2011. *J Clin Oncol* 29(22): 3085–3096.
53. **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.**
Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, 2012. *Lancet* 380 (9839): 358–65.
54. **Jilaveanu, L. B., S. A. Aziz et al.**
Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work?, 2009. *Clin Dermatol* 27(6): 614–625.
55. **Bhatia, S., S. S. Tykodi et al.**
Treatment of metastatic melanoma: an overview, 2009. *Oncology (Williston Park)* 23(6): 488–496.
56. **Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al.**
gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. Jun 2 2011;364(22):2119–27
57. **Shen, P.; Guenther, J.M.; Wanek, L.A. et al**
Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? *Ann. Surg. Oncol.* 2000
58. **Nathanson, S.D.**
Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003, 98, 413–423.
59. **Kingham, T.P.; Panageas, K.S.; Ariyan, C.E. et al**
Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, 514–520.
60. **J. Goodman and D. Grossman.**
Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma American Association for Cancer Research. April 2014.

61. **Jean– Luc Bulliarda , Renato G. Panizzonb , Fabio Levic**
Epidémiologie et prévention du mélanome cutané en Suisse. Forum Med Suisse 2009 ; 9(17) : 314–318
62. **NICER et Office fédéral de la statistique (OFS)**
Mélanome de la peau: évolution temporelle, 1984–2013. In Neuchâtel 2016.
63. **Thuret A, Binder– Foucard F, Coutard L et al**
Mélanome cutané infiltrant en France : évolution de l'incidence en fonction des facteurs histopronostiques sur la période 1998–2005. Saint–Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 17p
64. **Ghozayel J.**
Profil épidémiologique et anatomo–clinique des cancers cutanés au CHU ARISTIDE LE DANTEC sur une période de 10 ans. Thèse de doctorat en médecine. Dakar : Université CHEIKH ANTA DIOP de Dakar, 2015, 82p.
65. **W. Hariz , H. Chabéne, A. Masmoudi et al.**
Changement du profil épidémiologique du mélanome cutané en Tunisie au cours des deux dernières décennies. Encyclopédie médico–chirurgicale, dermatologie et vénéréologie . Mise à jour : 2012, Volume 139, n° 12S, p. B271–B272.
66. **Bennouna Biaz F, Ait– Ourhrouil M, habib– Dine et al.**
Le mélanome au Maroc. Nouv Dermatol 1998; 1 7:56–59.
67. **A. Romli.**
Le mélanome: étude à propos de dix cas et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Rabat : Université Mohammed V, 2005 A Case Series and Review of the Literature. Dermatol Surg 2007;33:1–10.
68. **Registre de cancer de CHU de Fès.**
69. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
70. **Damak Tarak, Ben Hassouna Jamel, Hadiji Achraf et al.**
Le mélanome cutané: à propos de 200 cas. La tunisie Medicale – 2014 ; Vol 92 (n°08) : 542–546.
71. **Bachti B.**
Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, a propos de 33 cas et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Marrakech : université CADI AYYAD, 2015, p.8.

72. Alice phan.

Le mélanome acro-lentigineux : étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard – Lyon I, 2011. p.33

73. Mariam Tarwate, Hakima Benchikhi, Latifa Adarmouch et al.

Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue des métastases, à propos de 66 cas suivis au service de dermatologie et d'oncologie du CHU de Casablanca de 2006 à 2010. The pan african medical journal, publication en ligne Mai 2014.

74. Hadj I, Meziane M, Gallouj S, Mernissi FZ et al

Acral Melanoma: Experience of Dermatology Department, Hassan II University Hospital of Fez in Morocco. Int J Clin Dermatol Res. 2(4), 25–26

75. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiter DJ, et al.

An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. J Clin Epidemiol 48 (11): 1331–42, 1995.

76. Elwood JM, Jopson J.

Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer 73 (2): 198–203, 1997.

77. International Agency for Research on Cancer .

Solar and ultraviolet radiation (Vol 55). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC Press; 1992.

78. Coglian VJ, Baan R, Straif K et al.

Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011;103:1827–39.

79. Green A, Mc Credie M, MacKie R et al.

A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). Cancer Causes Control 1999; 10(1):21–25.

80. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP.

The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. Br J Dermatol 1998;139(2):276–279.

81. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS.

Subungual melanoma of the hand. J Hand Surg [Am] 1996;21(3):506–511.

82. **Rigby HS, Briggs JC.**
Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. Br J Plast Surg 1992;45(4):275-278.
83. **Papachristou DN, Fortner JG.**
Melanoma arising under the nail. J Surg Oncol 1982; 21(4):219-222.
84. **Swan MC, Hudson DA.**
Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. Melanoma Research. 2003;13(4):415-419.
85. **El Euch D, Zaraa I, Driss M et al.**
Le mélanome en Tunisie: Etude anatomoclinique de 46 cas. Ann Dermatol Vénérol. 2010;137(5):391-392.
86. **Zouhair K, El Ouazzani D, Lazrak S et al.**
Le mélanome cutané à Casablanca: à propos de 82 cas. 2004;23(6):346-349.
87. **Fortin PT, Freiberg AA, Rees R et al.**
Malignant melanoma of the foot and ankle. J Bone Joint Surg Am 1995;77(9):1396-1403.
88. **Kato T, Usuba Y, Takematsu H et al.**
A rapidly growing pigmented nail streak resulting in diffuse melanosis of the nail. A possible sign of subungual melanoma in situ. Cancer 1989;64(10):2191-2197.
89. **Miura S, Jimbow K.**
Clinical characteristics of subungual melanomas in Japan: case report and a questionnaire survey of 108 cases. J Dermatol 1985;12(5):393-402.
90. **Rigby HS, Briggs JC.**
Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. Br J Plast Surg 1992;45(4):275-278.
91. **Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R et al.**
Dermoscopic features of difficult melanoma. Dermatol Surg 2007; 33(1):91-9.
92. **Cress RD, Holly EA.**
Incidence of melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. Cancer Causes Control 1997;8(2):246-252.

93. **Kato T, Suetake T, Tabata N et al.**
Epidemiology and prognosis of plantar melanoma in 62 Japanese patients over a 28-year period. *Int J Dermatol* 1999;38(7):515–519.
94. **Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al.**
Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; 14: 537–41.
95. **Cummins DL, Cummins JM, Pantle H et al.**
Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 500–7.
96. **Lakraichi A.**
Le profil épidémiologique du mélanome dans la région de Marrakech, à propos de 50 cas et revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Marrakech : université CADI AYYAD, 2015, p.84.
97. **King R, Googe PB, Weilbaecher KN et al.**
Microphthalmia transcription factor expression in cutaneous benign, malignant melanocytic, and nonmelanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25(1):51–57.
98. **Busam KJ, Chen YT, Old LJ et al.**
Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22(8):976–982.
99. **Orchard GE.**
Comparison of immunohistochemical labelling of melanocyte differentiation antibodies melan-A, tyrosinase and HMB 45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma. *Histochem J* 2000 ; 32(8):475–481.
100. **Kato T, Tabata N, Suetake T, Tagami H.**
Non-pigmented nodular plantar melanoma in 12 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1997;136(2):207–211.
101. **Leon P, Daly JM, Synnestvedt M et al.**
The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991;126(12):1461–1468.
102. **Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al**
MSLT Group. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–17.

- 103. Veerbeek L, Kruit WH, De Wilt J et al.**
Multidisciplinaire Richtlijnwerkgroep. Ned Tijdschr Geneesk 2013; 157: A6136
- 104. Plugfelder A, Kochs C, Blum A et al.**
German Dermatological Society ; Dermatologic cooperative Oncology Group.
JDtsch Dermatol Ges 2013; 11 Sup 6 1–116
- 105. NHMRC.**
Clinical Practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zeland. 2009, p.79
- 106. Grotz TE, Markovic SN, Erickson LA et al.**
Mayo clinic consensus recommendations for the depth of excision in primary cutaneous melanoma. Mayo Cli Proc 2011; 86: 522–28
- 107. S. Chagnon, N. Lassau, J. Augui.**
JFR 2010 – Quoi de neuf dans l'imagerie du mélanome ?
- 108. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM et al.**
Guidelines of care for the treatment of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1032–47
- 109. Wright F, Spithoff K, Easson A et al.**
Melanoma disease site group of cancer care Ontario's program in evidence–based care. Clin Oncol (R coll Radiol) 2011; 23: 572–8
- 110. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al.**
Updated Swiss guidelines for the treatment and follow–up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141: w13320
- 111. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA et al.**
The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high–risk, lymph node–metastatic melanoma. Cancer 2009; 115: 5836–44
- 112. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X et al.**
Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. Radiat Oncol 2011 Feb 6; 6:12
- 113. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al.**
Adjuvant radiotehrapy versus observation alone for patients at risk of lymph–node fields relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 589–97

- 114. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ et al.**
National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Cancer Netw 2013; 11: 395–407
- 115. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al.**
European Dermatology forum; European Association of Dermato–Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Eur J cancer 2012; 48: 2375–90
- 116. Dummer R, Huaschild A, Guggenheim M et al.**
on behalf of the ESMO Guidelines Working group. Ann Oncol 2012; 23: vii87–vii91
- 117. Mar V, Roberts H, Wolfe R et al.**
Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. JAAD. 2012 S0190–9622(12)01058–4.

سرطان الميلانوما النقائلي

تجربة قسم الأنكلوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 11 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/29

من طرف

السيد متدين مروان

المزداد في 1996/04/18 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الميلانوما - نقائل - العلاج المناعي - العلاج الكيماوي - العلاجات المستهدفة

اللجنة

الرئيس	السيد جلال البناني أستاذ مبرز في علم الأمراض الجلدية
المشرف	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في الأنكلوجيا الطبية
الأعضاء	السيد فيصل شومي أستاذ مبرز في علم أمراض الفم والجراحة الوجهية الفكية
	السيد محمد سيناء أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي