

ANNEE: 2012

THESE N°: 200

LES MELANOMES CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

*Mr. Hicham EL BACHA
Né le 13 Mai 1986 à Rabat*

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Mélanome – Enfant – Ethiopatogénie – Diagnostic – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILLA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
55. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
56. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
58. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
59. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
61. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
71. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
72. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
73. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
74. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
76. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
77. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
78. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
80. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
82. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
83. Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
86. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
87. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
91. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie

92. Pr. GHAFIR Driss*
 93. Pr. JIDDANE Mohamed
 94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 95. Pr. TAGHY Ahmed
 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
 98. Pr. AL BAROUDI Saad
 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 101. Pr. BENJELLOUN Samir
 102. Pr. BEN RAIS Nozha
 103. Pr. CAOUI Malika
 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 106. Pr. EL AOUDAD Rajae
 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 112. Pr. ESSAKALI Malika
 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
 114. Pr. HADRI Larbi*
 115. Pr. HASSAM Badredine
 116. Pr. IFRINE Lahssan
 117. Pr. JELTHI Ahmed
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
 120. Pr. OULBACHA Said
 121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

136. Pr. LAKHDAR Amina

137. Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane

139. Pr. AMRAOUI Mohamed

140. Pr. BAIDADA Abdelaziz

141. Pr. BARGACH Samir

142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*

143. Pr. BENZAOUZ Mustapha

144. Pr. CHAARI Jilali*

145. Pr. DIMOU M'barek*

146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

147. Pr. EL MESNAOUI Abbas

148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

149. Pr. FERHATI Driss

150. Pr. HASSOUNI Fadil

151. Pr. HDA Abdelhamid*

152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

153. Pr. IBRAHIMY Wafaa

154. Pr. MANSOURI Aziz

155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

156. Pr. RZIN Abdelkader*

157. Pr. SEFIANI Abdelaziz

158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Urologie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Gynécologie Obstétrique

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Cardiologie

Urologie

Ophthalmologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Génétique

Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*

160. Pr. BELKACEM Rachid

161. Pr. BELMAHI Amin

162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

165. Pr. GAOUZI Ahmed

166. Pr. MAHFOUDI M'barek*

167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

168. Pr. MOHAMMADI Mohamed

169. Pr. MOULINE Soumaya

170. Pr. OUADGHIRI Mohamed

171. Pr. OUZEDDOUN Naima

172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie

Chirurgie Pédiatrie

Chirurgie réparatrice et plastique

Ophthalmologie

Chirurgie Générale

Parasitologie

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumo-phtisiologie

Traumatologie-Orthopédie

Néphrologie

Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

174. Pr. BEN AMAR Abdesselem

175. Pr. BEN SLIMANE Lounis

176. Pr. BIROUK Nazha

177. Pr. BOULAICH Mohamed

178. Pr. CHAOUIR Souad*

179. Pr. DERRAZ Said

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Urologie

Neurologie

O.R.L.

Radiologie

Neurochirurgie

180. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
181. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
183. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
184. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
185. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
188. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
189. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
190. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
191. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
195. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
196. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
197. Pr. BOUGTABAbdesslam	Chirurgie Générale
198. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
200. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
201. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
203. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation

222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
<u>Novembre 2000</u>	
224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Décembre 2001</u>	
244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
291. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
292. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
293. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
296. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
297. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
300. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
302. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
307. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
311. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
312. Pr. IKEN Ali	Urologie

313. Pr. ISMAEL Farid
 314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 315. Pr. KRIOULE Yamina
 316. Pr. LAGHMARI Mina
 317. Pr. MABROUK Hfid*
 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 322. Pr. OUJILAL Abdelilah
 323. Pr. RACHID Khalid *
 324. Pr. RAISS Mohamed
 325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima
 327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCHI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira
 349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

358. **Janvier 2005**

359. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibteissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saïda*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leïla	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha Chimie Analytique	
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨

A mes très chers parents

J'ai grandi avec la grandeur de votre âme, cœur et esprit ; j'ai marché avec la droiture et la dignité de votre marche ; j'ai trouvé refuge dans votre amour, votre sacrifice et votre dévouement ; j'ai puisé dans votre foi, patience et persévérance et j'ai trouvé ma lumière et mon chemin dans votre regard pétillant et profond. Mon espérance est la vôtre. Ma réussite est la vôtre. Ma fierté est la vôtre. On reconnaît l'arbre à ses fruits ... acceptez moi comme le fruit de votre labeur et de votre abnégation. Puisse dieu vous garder, vous accorder santé, bonheur et sérénité, et m'aider à être à la hauteur de votre espérance et de vos souhaits.

Merci pour tout ...

A MA SOEUR JIHANE et son MARI MOULAY

*A travers ce travail je vous exprime
tout mon amour et mon affection.*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes,
et je vous souhaite à beaucoup de bonheur.*

A MON PETIT FRERE SIMOHAMED,

*En témoignage de l'immense affection que je te porte, je te dédie
ce travail et te souhaite tout le bonheur du monde .*

A MES TANTES ET MES ONCLES

ET TOUT MES COUSINS ET COUSINES

Je vous souhaite tout le bonheur du monde

*J'espère qu'on passera de bons moments en famille et que chacun
trouvera son chemin vers la réalisation de ses rêves.*

*A tous les membres de ma famille,
petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon affection la plus sincère.*

A mes très cher (es) amis(es)

*Marouane, Adanane, Ismail, Oussama, Aniss, Sasbou, Souhail, Reda,
Nabil, Saad, Omar, Othmane, Souad, Hanane, Khadija, Amina, Chama, ,
Sarah ...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des
frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À toute la famille des internes de CHU de Rabat
Particulièrement la promotion 2010*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou
de près à la réalisation de ce travail.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager
les gens et de diminuer leurs souffrances.*

Remerciements

A mon maitre et Président de thèse

Monsieur le professeur BENTAHILA ABDELALI

Professeur de pédiatrie

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants, internes et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants, les internes et les résidents les touchent profondément.

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

A mon maitre et Rapporteur de thèse
Madame le professeur JABOURIK FATIMA
Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, chère maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mon maitre et juge de thèse
Madame le professeur ELMANSOURI FATIMA
Professeur d'anatomie pathologique

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre maître et juge de thèse Monsieur le Professeur

MBAREK ABDELHAK

Professeur de chirurgie pédiatrique

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotropie hormone

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide Ribonucléique

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CCN : Cellule de la crête neurale

CDKN-2 : Cyclin-Dependant Kinase 2A Inhibitor

CDK4 : Cyclin Dependant Kinase

CSM : Cellules Souches de Mélanocytes

Dct : DOPA-chrome tautomérase

DN : Dysplasie naevique

DOPA : L-dihydroxyphénylalanine

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDG : Fluoro-desoxy-Dglucose

GS : Ganglion sentinelle

HIF : Hypoxia Inducible Factor

IL-2 : Interleukine-2

INF α : Interferon alpha

IRM : Imagerie en résonance magnétique

LDH : Sérum lactate déshydrogénase

LMM : Lentigo Malignant Melanoma

MITF : Microphthalmia-associated factor
MM : Mélanome malin
MSH : Melanocytes stimulating hormone
NM : Mélanome Nodulaire
NC : Naevus congénital
NCG : Naevus congénital géant
Pax : Paired box gene
PGI : PhosphoGlucosomérase
PPE : Photo protecteurs externes
RGP : Radial Growth Phase
RMN: Résonance Magnétique Nucléaire
Sox : Sex-determining region Y-box
SOR : Standards, Options et Recommandations
SPF : Indice de protection solaire
SSM : Mélanome à Extension Superficielle
TEP : Tomographie par émission de positrons
TGF-a: Transforming Growth Factor-a
Tyrep : Tyrosinase related protein-1
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VGP : Vertical Growth Factor
U.V. : Ultra Violets

Sommaire

Introduction.....	1
Epidémiologie.....	4
Historique.....	8
Rappel histologique	10
A) L'épiderme :	12
1. Les kératinocytes :.....	13
2. Les cellules de Langerhans :.....	13
3. Les cellules de Merkel :.....	13
4. Les mélanocytes :.....	14
4-1. Localisation des mélanocytes :.....	14
4-2. Fonctions des mélanocytes :.....	15
4-3. Développement embryonnaire du lignage mélanocytaire :.....	15
4-4. régénération physiologique des mélanocytes :	18
B) Le derme :.....	19
C) L'hypoderme :.....	19
Mélanogenèse	21
A) Types de Mélanines :	23
B) Synthèse :	23
C) Rôle :	25
D) Régulation de la mélanogenèse :	25
1. Rayons ultraviolets :	26
1.1. Effets directs des ultraviolets :	26
1.2. Effets indirects des ultraviolets :	27
1.2.1. Peptides pro-opiomélanocortiques :	27
1.2.2. Monoxyde d'azote (NO) :	28
2. Facteurs de croissance :.....	28
3. Action des fibroblastes :	29
Physiopathologie	30
A) Développement pathologique des mélanocytes en mélanome:	31
B) Mécanismes moléculaires impliqués dans la biologie du mélanome :.....	33

1. Initiation de l'expansion clonale :	33
2. Diminution de la sénescence des mélanocytes modifiés et réduction de l'apoptose :	34
3. Migration des cellules vers le système sanguin et lymphatique :	35
C) Facteurs de risque :	38
1. Facteurs génétiques et mélanome familial :	38
2. Sclérodéma pigmentosum :	39
3. Immunodépression :	39
4. Soleil :	39
5. Phototype et caractéristiques physiques des sujets :	40
6. Nombre de nævus communs :	41
Démarche diagnostique	42
A) Aspects Cliniques :	43
1. Anamnèse:	43
L'âge :	43
Le terrain :	43
Les données évolutives :	44
2. La description clinique :	44
2-1. Chez l'adolescent :	44
2-1-1. Démarche analytique visuelle :	45
2-1-2. Démarche cognitive visuelle :	47
2-2. chez l'enfant prépubère :	48
3. Examen clinique :	49
B) Aspects Paracliniques :	50
1. Dermatoscopie :	50
2. Surveillance par photographies dermoscopiques :	53
3. Photographies corps entier (PCE) :	55
C) Aspects Histologiques :	55
1. Prélèvements :	56
2. Technique de préparation :	57
3. Etude histologique des lésions :	58

4. Diagnostique histologique du mélanome :.....	59
5. Différents groupes de mélanomes :.....	59
6. Compte rendu histologique :.....	64
D) Formes anatomocliniques :.....	65
Cas particuliers	71
A) Mélanome muqueux :.....	72
B) Mélanome congénital :.....	73
C) Mélanomes sur nævus congénitaux :.....	75
D) Mélanome et naevus atypique :.....	77
Diagnostic Différentiel	79
A) Kératose séborrhéique :.....	80
B) Hémangiome :.....	81
C) Hématome sous-unguéal :.....	81
D) Carcinome basocellulaire pigmenté :.....	81
E) Nævus mélanocytaire :.....	82
F) Nævus congénitaux :.....	83
G) Nævus bleu :.....	85
H) Nævus de Spitz :.....	86
I) Nævus atypique :.....	86
K) Nævus spilus :.....	87
L) Nævus de Sutton :.....	87
Bilan et Classification	89
A) Bilan initial après le diagnostic :.....	90
B) Place du TEP-scanner :.....	91
1. TECHNIQUE :.....	91
2. INTERET :.....	92
3. LIMITES :.....	93
C) IRM corps entier avec séquence de diffusion :.....	93
1. Technique :.....	93
2. INTERET :.....	94

D) Classification :	94
1. CLASSIFICATION DE CLARK- MIHM :	95
2. CLASSIFICATION DE BRESLOW :	95
3. CLASSIFICATION TNM DE L'AJCC 7eme édition :	96
Pronostic	101
Dépistage et Prévention	105
A-Prévention primaire :	106
B-Prévention secondaire :	109
C-Prévention tertiaire :	109
D-Surveillance des sujets à risque :	110
Traitement	111
A) But :	112
B) Au stade de la tumeur primitive :	112
1. Traitement chirurgical :	112
2. Recherche et analyse du ganglion sentinelle dans la prise en charge initiale :	114
Technique :	114
Intérêt :	115
Indication :	116
Complications :	117
3. Traitements adjuvants au stade initial :	117
4. Cas particulier de la métastase ganglionnaire prévalente :	119
C) Au stade locorégional :	119
D) Au stade de métastases ganglionnaires :	120
1. Curage ganglionnaire :	120
2. Traitement adjuvant après réalisation du curage ganglionnaire :	120
3. Radiothérapie :	121
E) Au stade de métastases viscérales :	121
1. Chirurgie :	121
2. Radiothérapie :	122
3. Chimiothérapies :	122

4. Immunomodulateurs :.....	124
F) Traitements en cours d'évaluation :.....	124
1. Vaccination antitumorale :	124
2. Modificateurs de chimiorésistance :	125
3. Inhibiteur de BRAF :.....	126
4. Anti-CTLA-4 :	126
5. Agents proapoptotiques :	127
6. Agents antiangiogéniques :.....	127
Suivi de la maladie.....	129
Conclusion	132
Résumés	135
RESUME.....	136
SUMMARY	137
ملخص.....	138
Bibliographie	139

Introduction

Le mélanome est une tumeur maligne de mauvais pronostic résultat de la dégénérescence des mélanocytes : 90% de ces tumeurs concernent les mélanocytes cutanés.

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques dont le rôle principal est la synthèse de mélanine. Principal pigment conférant à la peau sa coloration, la mélanine absorbe et protège le matériel génétique des cellules contre les rayonnements ionisants.

Au Maroc, comme dans les autres pays d'Afrique, sa fréquence reste faible malgré l'ensoleillement intense.

Touchant habituellement le sujet âgé, les mélanomes en pédiatrie sont rares et restent souvent mal connus des praticiens.

Les mélanomes chez l'enfant peuvent être subdivisés en fonction de l'âge, ainsi on peut distinguer :

- le mélanome congénital (du stade fœtal jusqu'à la naissance)
- le mélanome néonatal ou infantile (de la naissance à 1an)
- le mélanome de l'enfance (de 1 an à la puberté)
- le mélanome de l'adolescent (de la puberté jusqu'à 21ans pour certains auteurs).

La rareté de cette pathologie chez l'enfant explique le peu de données dans ce domaine, de ce fait l'attitude thérapeutique reste le plus souvent extrapolée de l'expérience chez l'adulte.

Plusieurs études ont mené à la mise en place de critères permettant une meilleure classification clinique et histologique pour une prise en charge adaptée.

Au cours de notre étude nous allons nous intéresser aux différentes caractéristiques de cette maladie (épidémiologique, étiopathogénique, clinique et thérapeutique) tout en essayant de mettre en relief les spécificités des mélanomes chez l'enfant.

Epidémiologie

C'est une tumeur qui représente 5% des cancers cutanés et 1% des tumeurs malignes (Organisation Mondiale de la Santé, 2009) responsable de 65% des décès causés par un cancer de la peau: c'est le plus agressif et le plus dangereux (1).

L'incidence varie entre 0.4 pour 100000 en Afrique, 10 pour 100000 en France et 40 pour 100000 en Australie. Aux Etats Unis, l'incidence des mélanomes est de 0.17 à 0.40 pour 100000 chez les noirs et de 0.2 à 0.3 pour 100000 chez les blancs.

Très rare chez l'enfant, elle constitue 1%à3% de l'ensemble des tumeurs malignes de ce groupe d'âge. Moins de 2% des cas de mélanome concernent les jeunes de moins de 20ans, et seulement 0.3%à0.4% concernent les enfants en période pré-pubertaires, avec une incidence annuelle de 0.8/1000000 au cours de la première décennie de vie(2).

Par ailleurs, L'incidence du mélanome en pédiatrie a doublé en 10ans surtout chez l'adolescent. Ainsi Selon les statistiques américaines l'incidence du mélanome chez la population pédiatrique a augmenté de 2.9% par an de 1973 à 2001 et de 46% pour chaque tranche d'âge pour l'ensemble de la période (3,4,5,6,7).

Entre 300 à 400 cas sont diagnostiqués et 18 décès liés au mélanome sont répertoriés chaque année aux états unis chez les moins de 20 ans(8,9).

50% des mélanomes se développent sur des lésions cutanées préexistantes tandis que l'autre moitié se développe de novo.

Le mélanome chez l'enfant présente quelques spécificités :

- un taux plus important de lésions atypiques

- des formes achromiques (blanche ; rose ; rouge) ;
- des formes nodulaires à bordure régulière.

Les adolescents sont plus touchés que le jeune enfant, le sexe féminin représente 61% des cas, cependant pour la tranche d'âge de 0-6ans le sexe masculin prédomine avec 60% des cas (figure 1)(10).

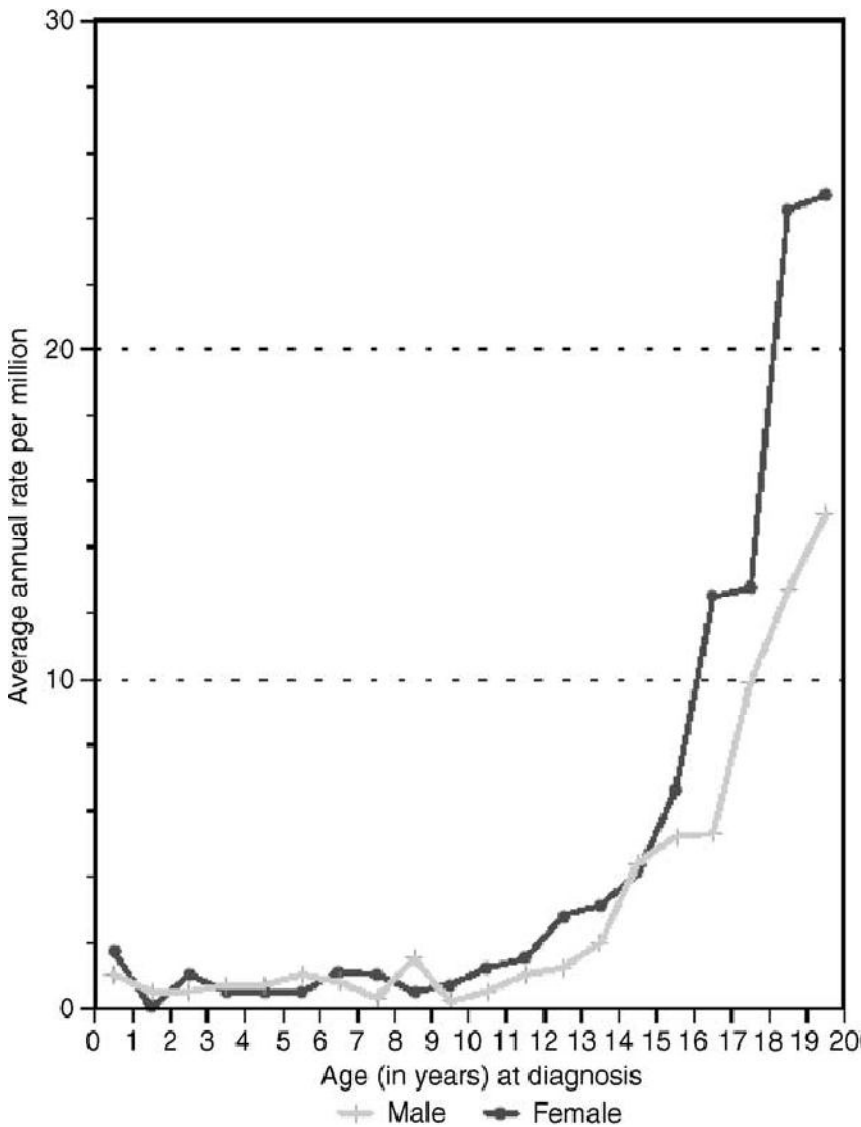


Figure 1 : Courbe montrant l'incidence du mélanome malin selon l'âge et le sexe.

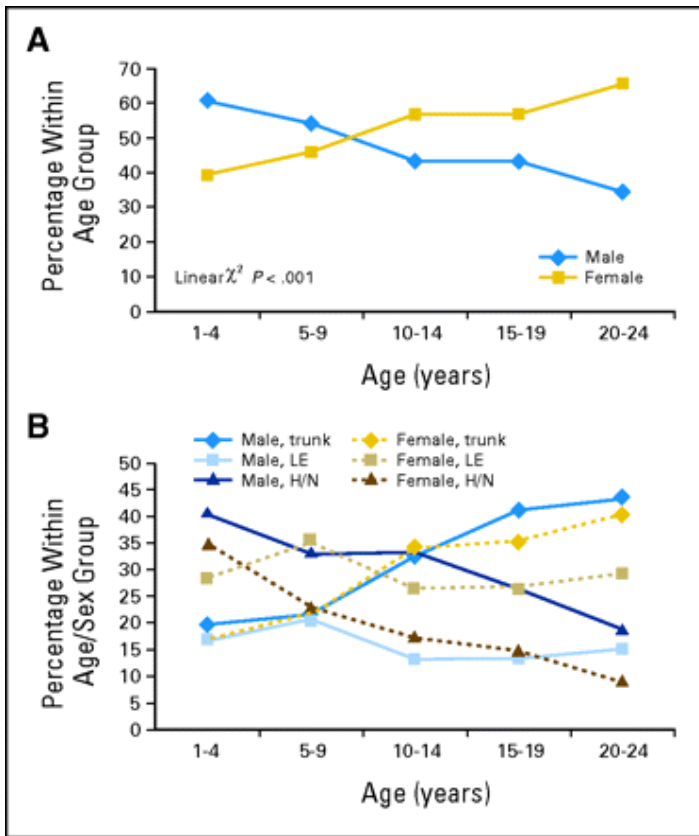


Figure 2 : (A) distribution du mélanome selon l'âge et le sexe. (B) localisation primaire du mélanome selon l'âge et le sexe. (LE) extrémité inférieure. (H/N) tête et cou.

La distribution anatomique de mélanome cutané primaire est associée à l'âge et au sexe. Les enfants âgés de 1 à 4 ans ont un pourcentage plus élevé de lésions au niveau de la tête et du cou (38,5%) des tumeurs primaires et un pourcentage plus faible de lésion au niveau tronculaires (18,8%). Avec l'âge la tendance s'inverse, le pourcentage de tumeurs primaires de la tête et du cou diminue à 12,4%, et le pourcentage de tumeurs primaires tronculaires augmente à 41,6% (la figure 2B). Les enfants de sexe féminin de tout âge, sauf les enfants de 1 à 4 ans sont significativement plus susceptibles d'avoir des tumeurs primaires des membres inférieurs que les enfants de sexe masculin (figure 2B). Les filles de 10 ans et plus sont moins susceptibles d'avoir des tumeurs de la tête et du cou (figure 2B). Le pourcentage de tumeurs primaires tronculaires augmente avec l'âge chez les deux sexes dans la même mesure(11).

Historique

Le mélanome est mentionné dès le Ve siècle av. J.-C. par Hippocrate sous les termes de « tumeurs noires fatales ». En 1806, à la Faculté de médecine de Paris Laennec décrit pour la première fois « la mélanose » en tant qu'entité clinique chez l'homme. Laennec souligne déjà la très grande hétérogénéité de ce cancer. Les conséquences fatales par « diminution graduelle des forces vitales » de « cette espèce particulière de cancer » ne lui ont pas échappées (12). En 1821, Breschet montre que la « mélanose » est présente dans d'autres espèces « particulièrement chez le chien, le chat, [...] et surtout le cheval ». C'est Carswell qui utilise pour la première fois, en 1838, le terme de mélanome pour désigner ces tumeurs malignes mélanocytaires. En 1948 Sophie Spitz fut la première fois à différencier entre le naevus de spitz et le « mélanome juvénile » (13).

Rappel

histologique

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain, elle recouvre entièrement la surface externe d'un individu et est le lieu principal des interactions avec l'environnement extérieur. Son rôle est de protéger les tissus internes de l'organisme contre les blessures, les rayons ultraviolets, les variations importantes de température, et d'empêcher l'intrusion de germes invasifs comme les virus et les bactéries. Elle contribue également à la perception sensorielle, la surveillance immunologique et la régulation de la température. Composée de 2000 milliards de cellules, la peau est formée de trois couches successives (figure 3):

-l'Épiderme

-le derme

-l'hypoderme

Elle renferme des structures spécialisées comme les récepteurs sensoriels, les follicules pileux, les glandes sudoripares qui refroidissent le corps par évaporation et les glandes sébacées qui imperméabilisent la peau grâce à la sécrétion de sébum (Figure 3).

Cette organisation en multicouches est présente dès la naissance mais la peau est un organe dynamique qui évolue tout au long de la vie : les couches les plus externes sont éliminées et remplacées par les couches sous-jacentes. L'épaisseur de la peau varie en fonction de la localisation anatomique, du sexe et de l'âge des individus. La peau la plus épaisse (environ 3 mm) se situe au niveau des paumes de la main et de la plante des pieds alors que la plus fine (0,5 mm) se retrouve sur les paupières et la zone post-auriculaire (14).

A) L'épiderme :

L'épiderme, partie externe de la peau, est un épithélium pluristratifié composé de quatre types de cellules : les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les cellules de Merkel et les mélanocytes. Il ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique et dépend entièrement du tissu sous-jacent, le derme, pour l'apport en nutriments et l'élimination des déchets.

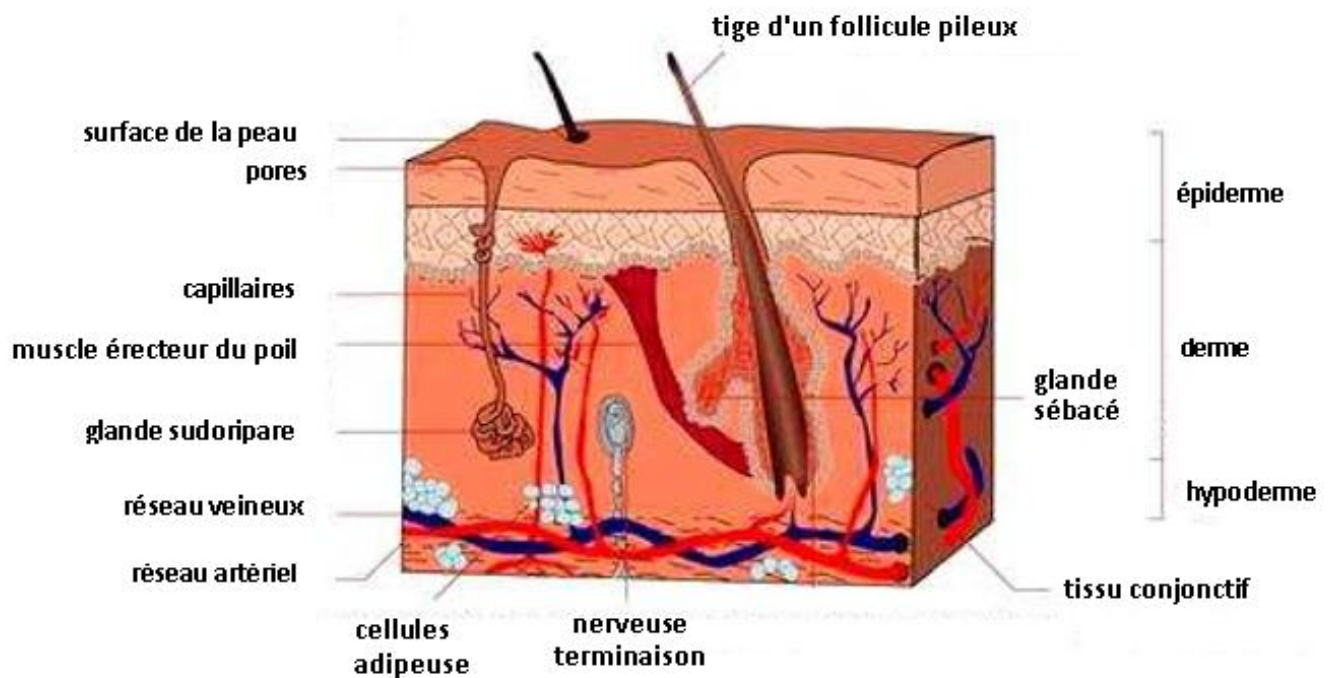


Figure 3 : Représentation schématique de la peau et des structures qui la composent.

La peau est constituée de trois couches : l'hypoderme, le derme et l'épiderme. L'hypoderme, couche la plus profonde, contient des vaisseaux sanguins et du tissu adipeux. Le derme, couche la plus épaisse, comprend des capillaires sanguins, des terminaisons nerveuses et des glandes sudoripares et sébacées. L'épiderme, couche la plus superficielle, est constitué de quatre types cellulaires (kératinocytes, cellules de langerhans, cellules de merkel et mélanocytes). Il ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique.

1. Les kératinocytes :

Les kératinocytes sont les cellules les plus grandes et les plus abondantes de l'épiderme.

Au cours de leur évolution et différenciation, elles progressent de la strate la plus profonde appelée strate basale vers la strate la plus externe, la strate cornée, qui est constituée de kératinocytes complètement différenciés dénués de noyaux qui seront éliminés par le renouvellement épidermique.

2. Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans proviennent de la moelle osseuse et sont présentes dans les couches les plus profondes de la peau : la strate basale, la strate épineuse et la strate granuleuse. Ce sont des cellules dendritiques qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes : elles ingèrent les antigènes extérieurs, les dégradent en petits fragments et les présentent à leur surface pour qu'ils soient reconnus par les lymphocytes activant ainsi la réponse immunitaire.

3. Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel sont issues des cellules de la crête neurale. On les retrouve particulièrement au niveau des doigts et des organes sexuels mais aussi sur d'autres parties du corps. Elles sont spécialisées dans la perception du toucher.

4. Les mélanocytes :

4-1. Localisation des mélanocytes :

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques pigmentées spécialisées retrouvées dans la peau (épiderme et derme), l'œil et l'oreille interne. Dans la peau, les mélanocytes se situent à la jonction derme-épiderme, dans la couche basale (Figure 4)(15).

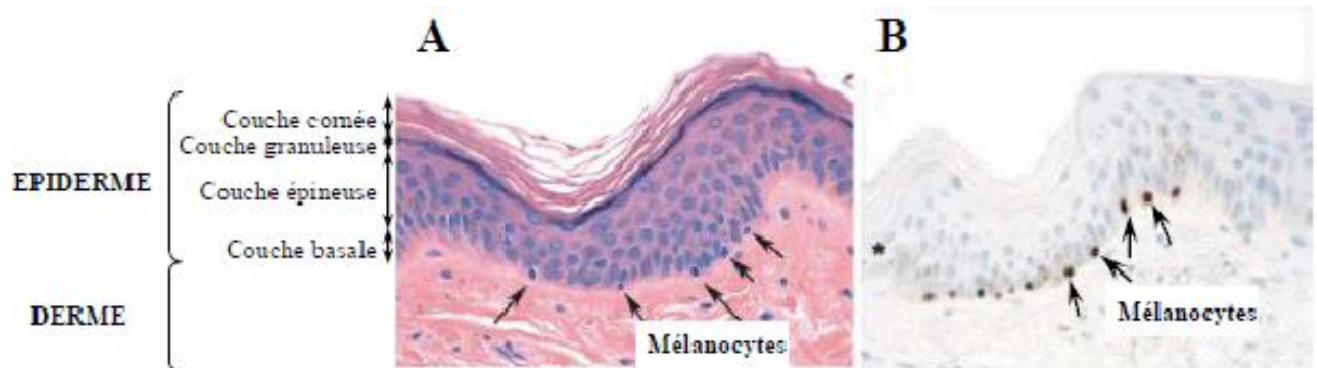


Figure 4 : Localisation des mélanocytes.

A. Immunohistochimie par marquage des noyaux à l'hématoxyline (bleu) et des cytoplasmes à l'éosine (rose). L'épiderme est formé de quatre couches : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée. Les mélanocytes sont situés à la jonction derme/épiderme. La coloration de la peau dépend plus du nombre de mélanosomes à l'intérieur des kératinocytes et du type de mélanine (eumélanine ou phéomélanine) que du nombre de mélanocytes.

B. Immunohistochimie permettant de visualiser les mélanocytes en marquant le facteur de transcription M-MITF.

4-2. Fonctions des mélanocytes :

Les mélanocytes sont des cellules possédant des extensions dendritiques, ils se différencient en produisant un pigment, la mélanine, qui joue le rôle de filtre en absorbant une partie du rayonnement solaire.

La mélanine s'accumule dans de petites vésicules semblables aux lysosomes, les mélanosomes, qui seront transférées via des extensions dendritiques aux kératinocytes voisins, qui les distribuent les mélanosomes dans les régions exposées au soleil :

La mélanine sert d'« ombrelle » (15). La pigmentation protège efficacement l'ADN des cellules épidermiques contre le haut pouvoir mutagène des U.V.

4-3. Développement embryonnaire du lignage mélanocytaire :

- Origine de la lignée mélanocytaire : la crête neurale

Les mélanocytes cutanés proviennent de cellules progénitrices hautement mobiles de la crête neurale (CCN) qui migrent jusqu'à la peau lors des premières étapes du développement embryonnaire. Les cellules de la crête neurale sont pluripotentes, elles peuvent se différencier en neurones et cellules gliales ou en mélanocytes. La régulation de cette différenciation en mélanocyte est sous le contrôle de nombreuses protéines telles que les facteurs de transcription Pax3 (paired box gene 3) (16), Sox10 (sex-determining region Y-box 10) (17) et Mitf (microphthalmia-associated factor) (18). Les cellules neurogéniques migrent ventralement le long du tube neural jusqu'aux sites où elles formeront des ganglions. Le lignage mélanocytaire est établi à partir d'un nombre restreint de cellules de la crête neurale appelées

« mélanoblastes fondateurs ». Qui migreront dorso-latéralement entre les somites et l'ectoderme (Figure 5).

- migration des mélanoblastes :

Un mélanoblaste est une cellule non pigmentée promise à devenir un mélanocyte. Mais si une condition extérieure l'en empêche, il peut se différencier en un autre dérivé des cellules de la crête neurale. La migration des mélanoblastes a été étudiée en détail chez plusieurs espèces. De façon générale, les mélanoblastes précurseurs émergent au niveau des bords latéraux de la plaque neurale au moment de la fermeture du tube neural. Ils prolifèrent intensément et migrent dorso-latéralement entre les somites vers la périphérie de l'embryon au niveau troncal. Ils envahissent ensuite le derme, les follicules pileux, le tractus uvéal et la rétine, et migrent ensuite vers l'épiderme à partir de la 8ème semaine pour devenir des mélanocytes ; l'échec de la migration est responsable de naevus congénital et de mélanose dermique qui peuvent être considérés comme des hamartomes . A la naissance, les mélanocytes sont entièrement fonctionnels (19,20).

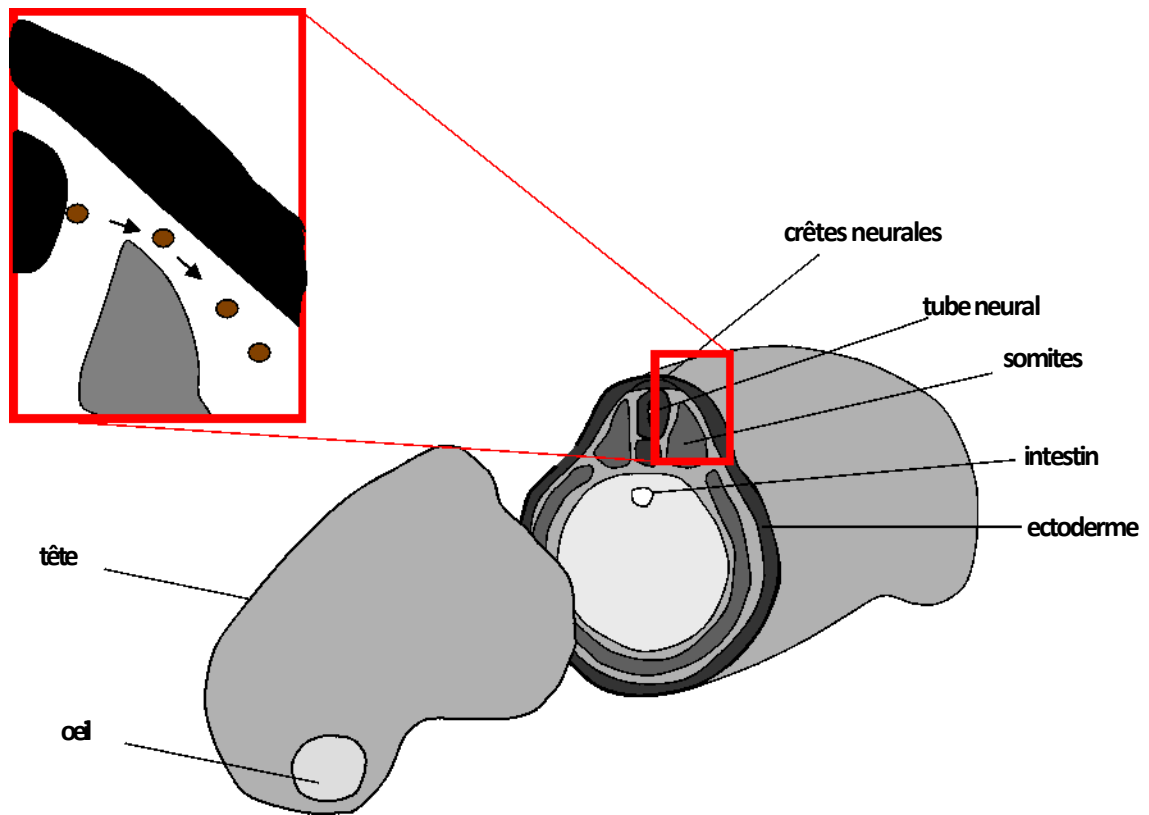


Figure 5: Migration des cellules issues de la crête neurale.

Représentation schématique d'une coupe transversale d'embryon de souris et de la migration des cellules dérivées de la crête neurale. Les mélanoblastes précurseurs issus de la crête neurale migrent dorso-latéralement entre les somites et l'ectoderme. Ils envahissent ensuite le derme puis l'épiderme pour devenir des mélanocytes.

4-4. régénération physiologique des mélanocytes :

Comme le système hématopoïétique, la peau est en constante évolution (régénération physiologique) : des millions de nouvelles cellules épidermiques, cheveux et poils sont générés avec la même pigmentation que précédemment grâce aux mélanocytes. L'incroyable longévité de la pigmentation des cheveux et des poils durant la vie adulte suggèrent fortement la présence de cellules possédant les mêmes caractéristiques qu'une cellule souche : localisée dans une niche protégée, survivant dans un état quiescent et possédant la capacité de se diviser et se différencier indéfiniment (21). Ces cellules souches adultes servant à régénérer les mélanocytes sont appelées « cellules souches de mélanocytes » (CSM) et se retrouvent au niveau du renflement (« bulge ») de chaque follicule pileux (Figure 6)(15). Elles peuvent soit proliférer pour se renouveler soit migrer vers le bulbe pileux pour donner des mélanocytes différenciés. A la fin de chaque cycle du follicule pileux, la partie basale du follicule se régénère et commence un nouveau cycle de croissance.

De façon permanente, il y a toujours au moins une cellule CSM en quiescence : qui constitue un réservoir de précurseurs de mélanocytes. De nombreux problèmes de dépigmentation sont le résultat de la perte de ces cellules CSM dans le follicule pileux.

B) Le derme :

La fonction première du derme est de soutenir et d'assister l'épiderme. Ses fibres protéiques font de lui une véritable assise pour l'épiderme. Il prend en charge la nutrition de l'épiderme par diffusion. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses. Les fibroblastes, cellules spécialisées dans la synthèse du collagène sont les principales cellules de cette couche.

C) L'hypoderme :

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. Il permet la régulation de la température corporelle en servant d'isolant thermique et de réserve énergétique et protège les organes des blessures.

De part son exposition permanente à l'environnement, la peau est l'organe le plus touché par les cancers : un cancer diagnostiqué sur trois est un cancer de la peau.

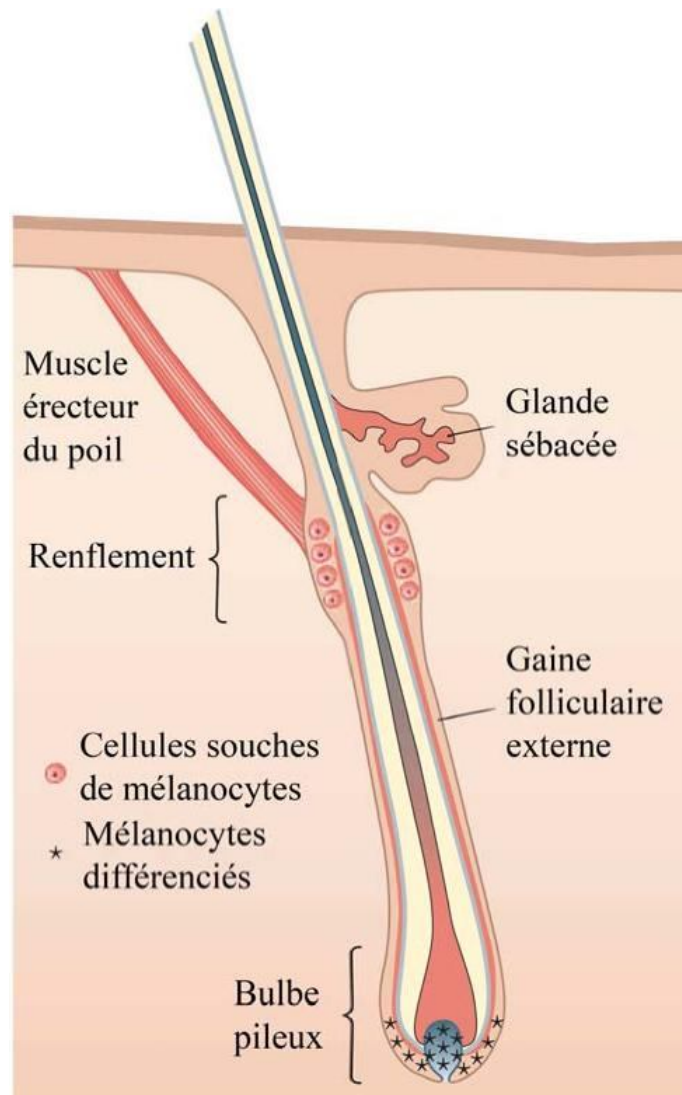


Figure 6 : Représentation schématique d'un bulbe pileux.

Les cellules souches de mélanocyte se trouvent au niveau du renflement de chaque follicule pileux (ronds rouges). Elles possèdent la capacité de se diviser et de se différencier un grand nombre de fois. A chaque nouveau cycle du follicule pileux, elles migrent vers la partie basale du follicule pour devenir des mélanocytes différenciés.

Mélanogénèse

La couleur de la peau est le résultat d'un subtil mélange de pigments. Cependant, l'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique. L'acquisition d'une pigmentation suffisante et homogène est donc un processus complexe, qui n'est possible que si la mélanocytogenèse (développement embryonnaire du système pigmentaire) s'est déroulée correctement et que l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de pigmentation (mélanogenèse, biogenèse et transport des mélanosomes, et finalement transfert des mélanosomes aux kératinocytes) est fonctionnel.

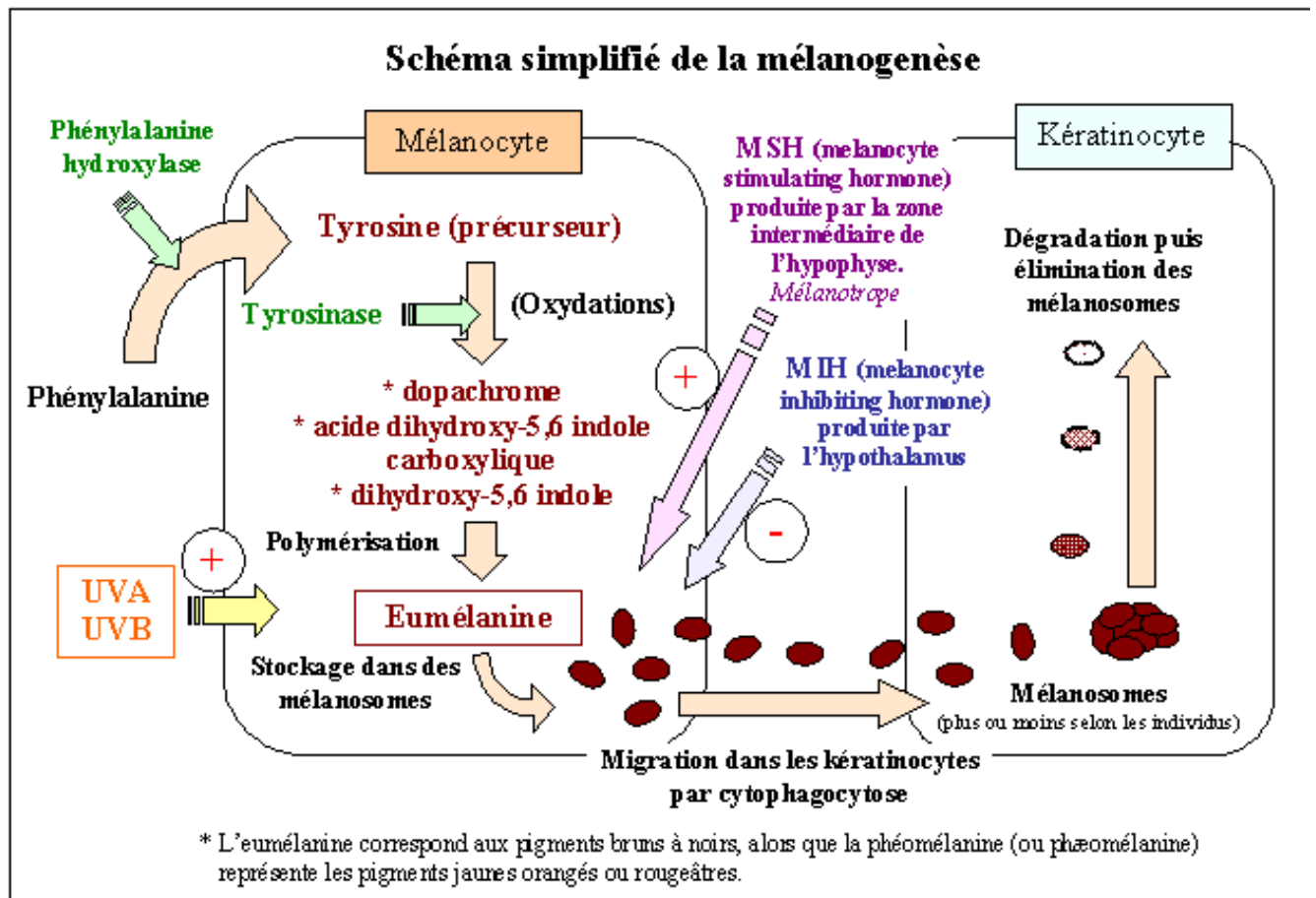


Figure7: Schéma simplifié de la mélanogenèse.

A) Types de Mélanines :

Les mélanines produites sont de deux types : les eumélanines et les phaéomélanines. En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phaéomélanines en différentes proportions.

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, à haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants. Formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée. Les phaéomélanines sont caractérisées par leur couleur jaune orangé, elles sont solubles dans les bases. Elles contiennent de l'azote et du soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas.(22)

B) Synthèse :

Les eumélanines et les phaéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosinase en dihydroxyphénylalanine (dopa), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Par la suite, les voies de synthèse divergent, impliquant soit les enzymes tyrosinase-related protein (TRP) 1 et TRP2 dans l'eumélanogénèse, soit l'incorporation de dérivés soufrés pour la phaéomélanogénèse (Fig. 8).

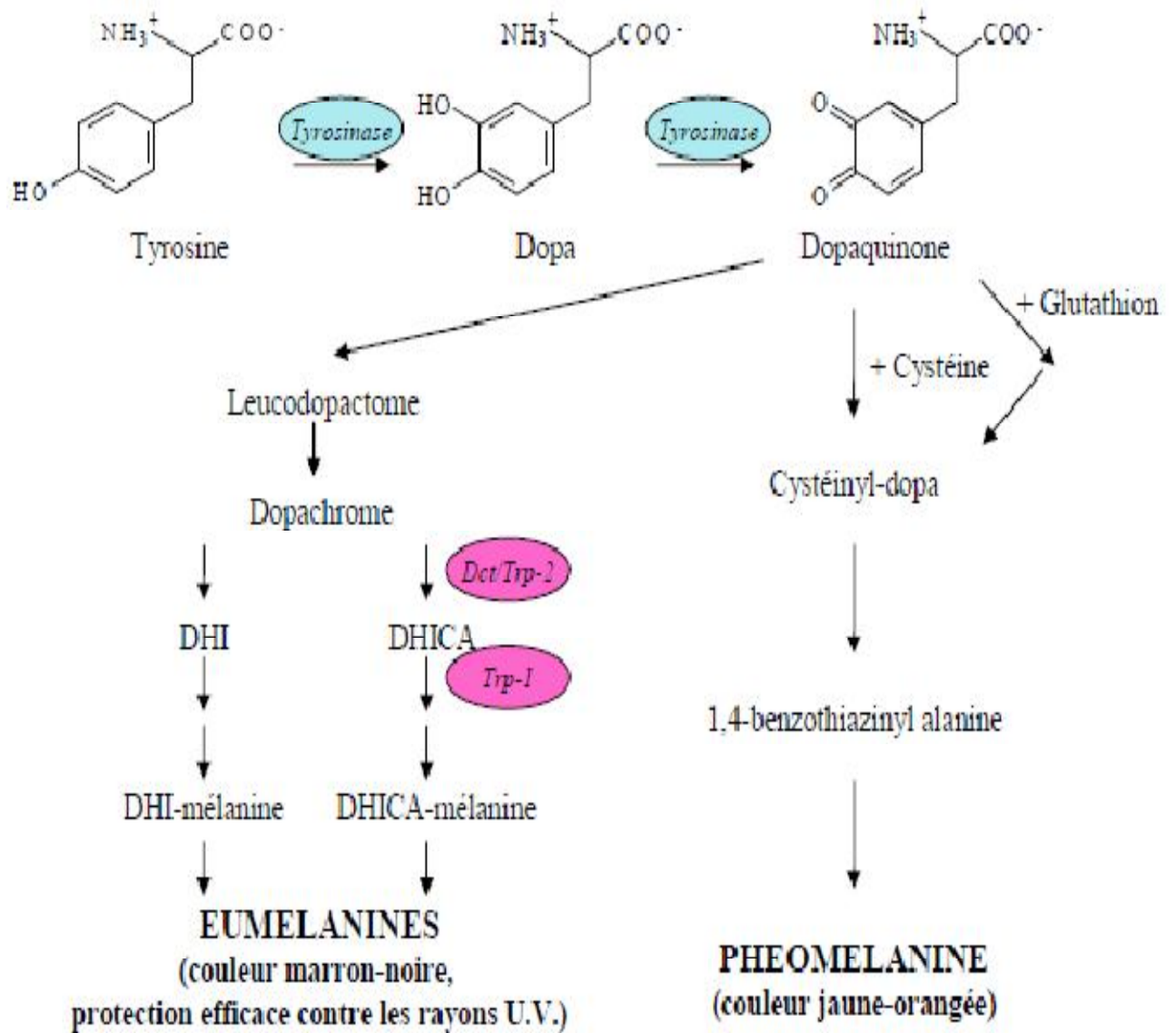


Figure 8 : Synthèse de la mélanine, molécule responsable de la pigmentation de la peau.

C) Rôle :

Sous l'effet des U.V, la synthèse de mélanines augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanines constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions prolongées au soleil. Ainsi, après stimulation par les rayons U.V, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage, le mécanisme naturel de protection de la peau. La pigmentation mélanique est le système photoprotecteur le plus important. Il absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Lors d'une irradiation, les mélanosomes se rassemblent au-dessus du noyau (phénomène de *capping*) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes. Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1000 fois supérieur à celui des phaeomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations U.V, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV.

D) Régulation de la mélanogenèse :

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée.

1. Rayons ultraviolets :

In vivo, la mélanogenèse est régulée principalement par le rayonnement UVA et UVB de la lumière solaire. Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme ; ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Des arguments expérimentaux montrent que les UV, et plus particulièrement les UVB, peuvent agir directement sur les mélanocytes pour stimuler la mélanogenèse. Par ailleurs, il est clair que l'exposition des kératinocytes aux UVB entraîne la production de nombreux agents qui régulent la croissance, la différenciation et la mélanogenèse des mélanocytes épidermiques. L'action coordonnée de ces différents facteurs ainsi que l'effet direct des UV sur les mélanocytes aboutit aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la croissance des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

1.1. Effets directs des ultraviolets :

Les UVB induisent de nombreuses lésions dans l'ADN, parmi lesquelles la formation de dimères de pyrimidine est la plus fréquente. Des travaux récents ont montré que des agents chimiques qui induisent des lésions de l'ADN sont capables de stimuler la mélanogenèse.(23) De plus, l'addition de dimères de thymine qui sont généralement excisés par des enzymes de réparation entraînait une augmentation de la synthèse de mélanines. Ces résultats suggèrent que l'excision des dimères de la thymine est un événement essentiel dans la régulation de la mélanogenèse photo-induite.

1.2. Effets indirects des ultraviolets :

1.2.1. Peptides pro-opiomélanocortiques :

Chez les mammifères, deux hormones, l' α MSH et l'adrenocorticotropique hormone (ACTH), ont été largement impliquées dans la régulation de la pigmentation(24). En effet, dans les conditions physiologiques, la mélanogénèse est principalement stimulée par les radiations UV du spectre solaire. Les UV qui pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement en stimulant la production d'agents mélanogéniques par les kératinocytes. Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l' α MSH et l'ACTH sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. L' α MSH et l'ACTH sont des hormones polypeptides générées par le clivage d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la pro-opiomélanocortine (POMC).

L'hyperpigmentation cutanée associée aux maladies d'Addison et de Cushing semble être la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH. Dans la maladie d'Addison, l'absence de rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hypophyse entraîne une hyperproduction secondaire d'ACTH. Dans la maladie de Cushing, l'hypersécrétion d'ACTH est due à une hyperprolifération des cellules hypophysaires associée à un adénome hypophysaire. Un cas d'hyperpigmentation cutanée due à une hypersécrétion d' α MSH a été également décrit. Ces données montrent le rôle-clé de l' α MSH et l'ACTH dans la régulation de la mélanogénèse.

In vitro, l'addition d' α MSH et d'ACTH sur des mélanocytes en culture entraîne une stimulation importante de l'activité de la tyrosinase et de la synthèse des

eumélanines. Dans certains cas, les peptides POMC ont également été décrits pour stimuler la croissance des mélanocytes. Récemment, il a été montré que l' α MSH par l'intermédiaire de l'AMPc intervenait également dans la régulation du transport des mélanosomes.(25) L'AMPc induit une accumulation rapide des mélanosomes à l'extrémité des dendrites. Ces mécanismes pourraient être impliqués dans les phénomènes de réponse rapide aux U.V.

1.2.2. Monoxyde d'azote (NO) :

Le NO est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO-synthases à partir de l'arginine. Le NO est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la réponse immunitaire, l'inflammation et la vasodilatation. Dans l'épiderme, les UV activent une NO-synthase de type neuronal et augmentent la production de NO qui semble être impliqué dans l'apparition des érythèmes cutanés et également dans la transmission du signal mélanogénique des UV.(26) Le NO, qui est produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimule la mélanogenèse des mélanocytes en culture.

2. Facteurs de croissance :

Certains facteurs de croissance, tels que le basic fibroblast growth factor (bFGF), le stem cell growth factor (SCF), l'hépatocyte growth factor (HGF) et l'endothéline-1 (ET1) présents dans la circulation ou sécrétés par les kératinocytes, stimulent fortement la croissance mélanocytaire, mais induisent des effets divers sur l'activité mélanogénique des mélanocytes.

3. Action des fibroblastes :

Le rôle des fibroblastes dans la mélanocytogenèse et la mélanogenèse a très récemment été mis en évidence. Une étude comparative des fibroblastes des zones palmoplantaires et des fibroblastes du reste du corps a montré que les fibroblastes palmoplantaires exprimaient de forts taux de dickkopf 1 (DKK1) qui est un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt(27). Les autres fibroblastes exprimaient majoritairement DKK3. Les auteurs ont ensuite montré que DKK1 diminuait la croissance et la différenciation mélanocytaire probablement en agissant sur MITF. Ces résultats montrent pour la première fois l'implication des fibroblastes dans la mélanogenèse et suggèrent une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes(28).

Physiopathologie

A) Développement pathologique des mélanocytes en mélanome:

La transformation des mélanocytes en mélanome se déroule en plusieurs étapes. Les premières, considérées comme bénignes, vont de la formation d'un nævus, ou grain de beauté, jusqu'au stade RGP (radial growth phase ou phase horizontale de croissance). Dans Les nævi, les mélanocytes se regroupent entre eux et perdent tout contact avec les kératinocytes. A ce stade, ils se multiplient de façon horizontale : ils ne franchissent pas la lame basale de l'épiderme. Les étapes suivantes conduisent au stade VGP (vertical growth phase ou phase verticale de croissance) où les mélanocytes se multiplient activement de manière verticale et pénètrent de plus en plus profondément dans le derme. Lors de la dernière étape de la transformation pathologique des mélanocytes, ils envahissent complètement le derme et pénètrent la circulation sanguine et lymphatique (29). Les cellules cancéreuses vont alors essaimer dans d'autres parties de l'organisme et être à l'origine de nouveaux cancers (Figure 9)(29).

Le moment critique du développement du mélanome est le passage à la phase VGP car à ce stade les cellules ont acquis la capacité de former des métastases(30).

C'est pourquoi déterminer des marqueurs précoces (au début de la phase VGP), et comprendre les mécanismes moléculaires conduisant à la transformation des mélanocytes font l'objet de nombreuses recherches.

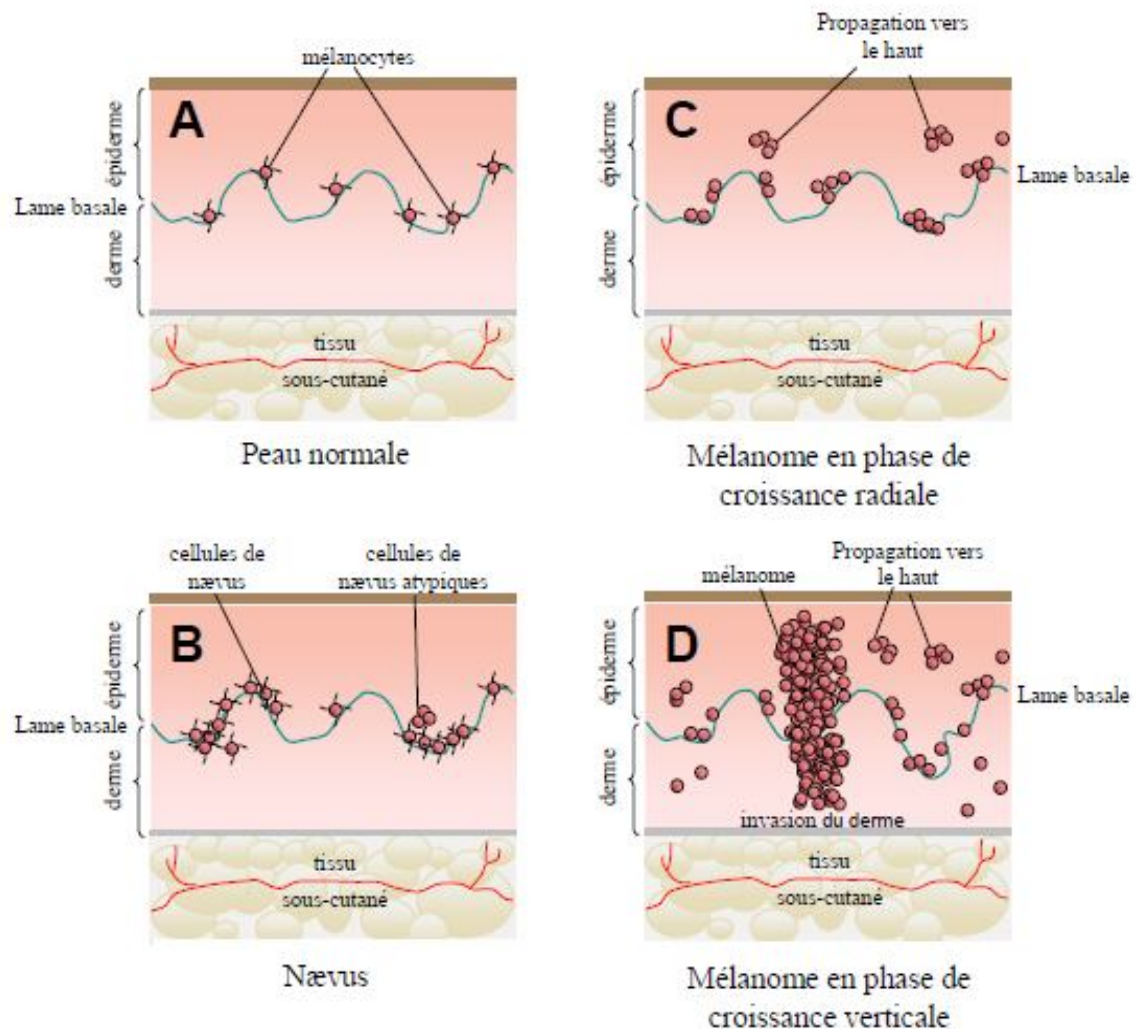


Figure 9 : Représentation schématique de la transformation maligne des mélanocytes en mélanome.

A- Peau normale. Les mélanocytes sont des cellules dendritiques situées dans la couche basale de l'épiderme.

B- Nævus ou grain de beauté. Les mélanocytes dendritiques s'accumulent dans certaines zones.

C- Phase de croissance radiale (RGP). Les mélanocytes sont dédifférenciés et perdent tout contact avec les kératinocytes. Début du développement d'un mélanome.

D- Phase de croissance verticale (VGP) : moment critique responsable de la formation de métastases. Les mélanocytes dédifférenciés se multiplient de façon verticale, envahissent le derme et pénètrent la circulation sanguine et lymphatique.

B) Mécanismes moléculaires impliqués dans la biologie du mélanome :

Plusieurs événements sont nécessaires pour générer un mélanome métastatique, ils peuvent être classés en trois catégories :

A) initiation de l'expansion clonale

B) diminution de la sénescence des mélanocytes et réduction de l'apoptose(31)

C) migration des cellules vers le système sanguin et lymphatique.

1. Initiation de l'expansion clonale :

Un évènement primaire conduisant à la formation d'un mélanome peut-être génétique (mutation d'un gène, délétion ou translocation) ou épi-génétique (altérations de l'ADN par les U.V. du soleil). Ces altérations peuvent affecter la régulation du cycle cellulaire, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de la différenciation cellulaire. Les gènes responsables du développement de tumeurs peuvent être classés en deux catégories :

-les oncogènes (c'est-à-dire un variant permettant une meilleure croissance que les protooncogènes)

-les gènes suppresseurs de tumeurs.

Les proto-oncogènes sont des protéines essentielles régulant de façon très fine la division cellulaire afin de permettre une prolifération suffisante tout en évitant la surproduction de cellules. Lorsque ces protéines sont mutées et ne fonctionnent plus normalement (elles sont appelées « oncogènes »),

la régulation ne se fait plus et la division cellulaire est constitutivement activée ce qui conduit à la formation de cancers.

Au contraire, les gènes suppresseurs de tumeurs ont pour fonction d'inhiber la prolifération cellulaire et de promouvoir la mort cellulaire en réprimant des protéines impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire. Une altération sur un gène suppresseur de tumeur peut entraîner également la formation d'un cancer.

Une ou plusieurs mutations (génétiques ou épi-génétiques) sur certains oncogènes et suppresseurs de tumeur sont responsables du développement d'un mélanome malin.

2. Diminution de la sénescence des mélanocytes modifiés et réduction de l'apoptose :

La sénescence est la perte de la capacité à proliférer, elle est observée dans toutes les cellules somatiques normales après un nombre limité de divisions. Un des mécanismes responsable de la sénescence des cellules est le raccourcissement des télomères (extrémités des chromosomes) lors de chaque division. Lorsque les télomères sont trop courts, un signal de dommages sur l'ADN est émis et des gènes suppresseurs de tumeur, produisant les protéines p53 et p16 sont exprimés. Ces protéines régulent l'expression de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. La sénescence est une barrière au développement de cancers dans de nombreuses lignées cellulaires de mammifères (32). Les nævi sont les premiers exemples de lésions qui échappent au processus de sénescence (31). Dans les

mélanomes, les voies p53 et p16 sont inhibées : la voie p16-Rb est sur-régulée dans 80 à 90% des cas notamment par la voie Wnt/ β -caténine (33) et p53 est inactivé dans 9% des mélanomes (31).

Par ailleurs, les cancers mettent en place un mécanisme qui rallonge les télomères : ils activent la télomérase qui leur permet de croître indéfiniment, cette télomérase est une protéine hétérodimérique dont l'une des sous-unités est absente dans les cellules normales et son activité est sur-régulée dans les mélanomes (31).

3. Migration des cellules vers le système sanguin et lymphatique :

La formation de métastases est l'étape critique dans le développement d'une tumeur puisqu'elle propage rapidement les cellules cancéreuses dans tout l'organisme ce qui conduit à la mort de l'individu. Plusieurs événements sont nécessaires à la formation de métastases parmi lesquels :

I- le détachement des cellules (dû à la diminution des contacts cellule/cellule et cellule/matrice extracellulaire)

II- l'augmentation de leur motilité (par sécrétion de facteurs favorisant la migration cellulaire)

III- l'invasion des vaisseaux sanguins (notamment grâce aux protéases)

IV- l'adhésion à des cellules épithéliales du vaisseau sanguin

V- l'invasion de nouveaux tissus (Figure 10) (34).

L'hypoxie favorise la motilité cellulaire, le pouvoir invasif des cellules et leur capacité à coloniser un nouveau site. En effet, HIF-1 régule de très nombreux gènes participant à l'adhésion cellule/cellule (cadhérine E), à la motilité des

cellules (c-Met, TGF- α (transforming growth factor- α) et PGI (phosphoglucoisomérase)), à l'adhésion cellule / matrice extracellulaire (matrice métalloprotéinase 2 ou MMP-2)... (34).

Ainsi, les dérégulations de certaines voies de signalisation contrôlant de nombreux facteurs de transcription sont à l'origine de la formation de mélanomes(35).

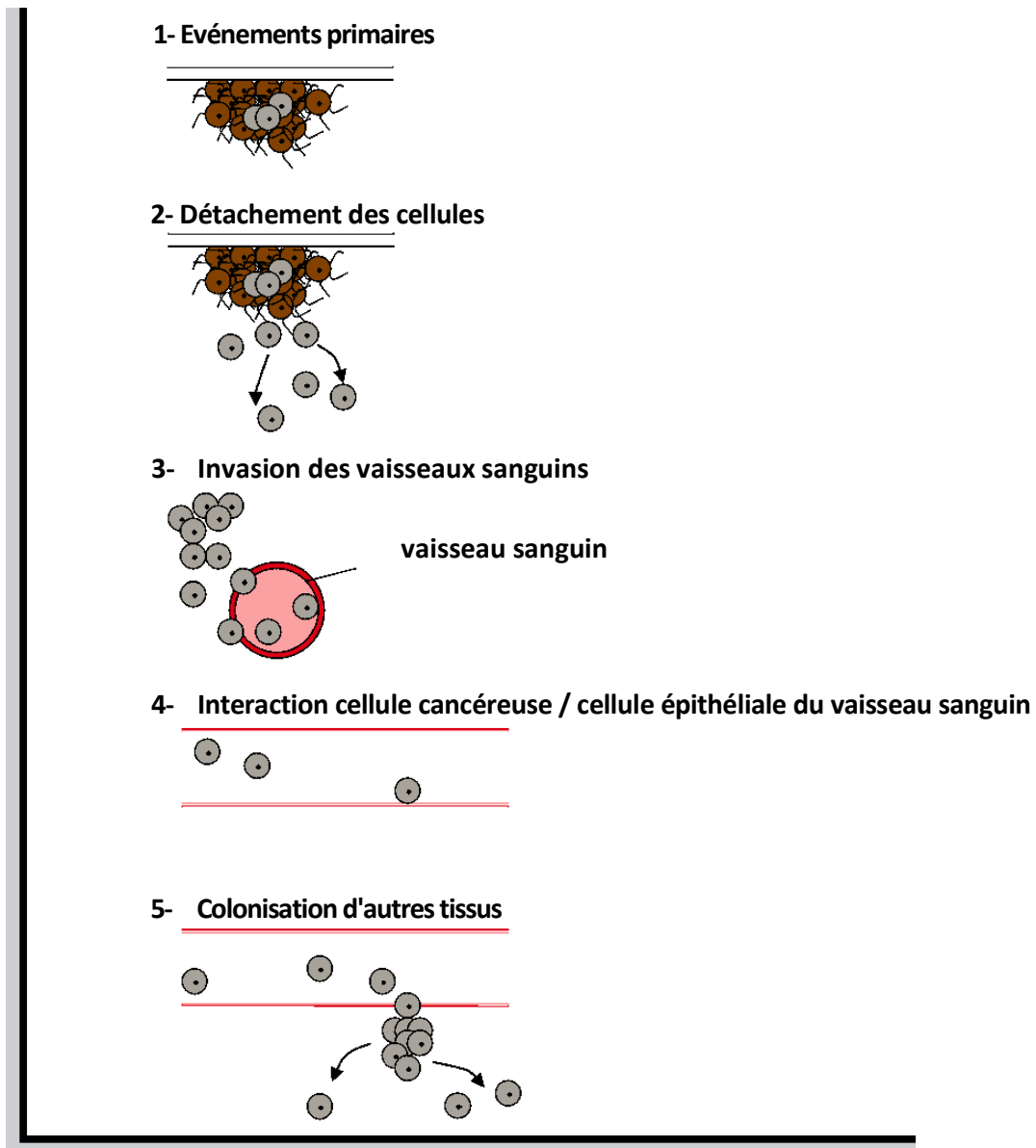


Figure 10 : Schéma représentant les étapes nécessaires au processus de métastase (34).

Le processus de métastase se déroule en plusieurs étapes :

- 1- un ou plusieurs événements à l'origine de la dédifférenciation d'un mélanocyte
- 2- le détachement et la migration des cellules favorisée par la sécrétion de facteurs de migration cellulaire
- 3- l'invasion des vaisseaux sanguins grâce à la production de protéases (MMP2, ...)
- 4- l'interaction avec des cellules du vaisseau sanguin
- 5- passage des cellules cancéreuses entre deux cellules épithéliales du vaisseau sanguin et migration des cellules vers de nouveaux tissus.

C) Facteurs de risque :

1. Facteurs génétiques et mélanome familial :

Deux pour cent des mélanomes de l'enfant et de l'adolescent se voient dans un contexte de syndrome de nævus atypique familial. Ce syndrome, présent chez environ 5 % de la population générale, est caractérisé par de multiples nævus acquis, bruns clairs, polychromes et de grande taille apparaissant à partir de 5-7 ans. Ces nævus sont considérés comme des facteurs de risque de mélanomes qui apparaissent à la puberté, ou juste avant, et sont similaires à ceux de l'adulte, en général de type SSM(36).

Le mélanome familial est défini par la présence dans une même famille de :

- trois patients atteints de mélanome, quel que soit leur degré de parenté,
- ou deux cas de mélanome chez des patients apparentés au premier degré.

L'étude de familles avec une forte incidence de mélanome a permis l'identification de deux gènes de susceptibilité : CDKN2A et CDK4.

D'autres gènes, impliqués dans la pigmentation, sont en cours d'identification : MC1R, dont un allèle muté représente un risque de survenue de mélanome, ce risque augmentant lorsque les deux allèles sont mutés. Différents variant de SLC45A2 ont été identifiés comme ayant un effet protecteur envers le mélanome (SLC45A2 p.Phe374Leu et SLC45A2 p.Glu272Lys). Un troisième gène de pigmentation, OCA2, aurait aussi un rôle dans le développement de mélanome (37,38,39).

2. Sclérodéma pigmentosum :

Le sclérodéma pigmentosum est une affection héréditaire rare, autosomique, récessive, caractérisée par un défaut de réparation des lésions d'ADN induites par les UV, ce qui entraîne une susceptibilité pathologique à ces derniers. 5% des patients développent un mélanome. Leur apparition se situe généralement durant l'adolescence. Ils siègent surtout au niveau des zones photoexposées surtout au niveau de la tête et du cou. Une surveillance rapprochée ainsi que des mesures de protection solaire stricte sont indiqués pour ces patients(40,41).

3. Immunodépression :

Qu'elle soit congénitale ou acquise (chimiothérapie anticancéreuse, greffe d'organe, VIH) l'immunodépression favorise la survenue du mélanome. Son risque est multiplié par 3 à 6.

Du fait du risque de transformation maligne chez les patients immunodéprimés toute dysplasie pigmentaire doit bénéficier d'une prise en charge rigoureuse. L'exérèse prophylactique est indiquée sauf en cas de multiples lésions.

4. Soleil :

Son rôle n'est plus discuté aujourd'hui, plusieurs études épidémiologiques l'ayant mis en évidence. Le risque de mélanome est plus élevé chez les sujets ayant eu de nombreux coups de soleil dans la jeune enfance. Toutefois ces mélanomes apparaissent surtout à l'âge adulte, parfois chez l'adolescent. Les rôles de l'exposition solaire intermittente à haute dose (en vacances) et de

l'exposition chronique modérée (durant l'année) dans l'apparition de nævus durant l'enfance sont encore controversés. Cette contradiction peut être expliquée par les différences de latitudes dans lesquelles les études ont été réalisées (les études dans les pays « tropicaux » évoquent plutôt le rôle du soleil ambiant comme facteur de risque ; les études dans les pays à indice UV faible, évoquent avant tout l'exposition aiguë et intense lors des vacances)(42). A l'état normal les UV sont responsables de lésions caractéristiques au niveau de l'ADN qui seront réparées par des mécanismes d'excision-réparation libérant des fragments d'ADN capables d'augmenter les capacités de réparation et de stimuler la mélanogenèse protégeant ainsi la peau des U.V. Cependant l'exposition à de fortes doses d'U.V de manière intermittente ne permettrait pas l'activation de ce genre de mécanisme entraînant des défauts métaboliques (vieillesse), la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnées à l'origine de la mélanocarcinogenèse.

5. Phototype et caractéristiques physiques des sujets :

Les sujets à peau claire ou à cheveux roux ou blonds, ou les sujets ayant de nombreuses éphélides (tache de rousseur) ou étant de phototype cutané de type I (caractérisé par des coups de soleils constants non suivis par une pigmentation) ont un risque relatif accru (RR ≈ 2) de développer un mélanome(43).

6. Nombre de nævus communs :

Les données analysées dans une des méta-analyses de Gandini et al. (44) montraient que le nombre de nævus communs était un facteur indépendant fort pour l'occurrence d'un mélanome. Le risque relatif (RR) d'avoir un mélanome était d'autant plus élevé que le nombre de nævus communs était important.

Démarche

diagnostique

Le diagnostic repose toujours sur la confrontation entre la clinique et l'histologie car aucun critère à lui seul, qu'il soit clinique ou histologique, ne peut être considéré comme spécifique.

A) Aspects Cliniques :

1. Anamnèse:

L'âge :

La connaissance de l'âge du sujet pour le diagnostic d'une tumeur mélanocytaire est indispensable. En effet la démarche diagnostique ne sera pas du tout la même devant un nævus « atypique » si l'enfant a 5- 6 ans ou s'il est en période péri- ou surtout post-pubertaire. Plus le sujet est jeune, plus il faut être exigeant sur les critères de malignité. Sans la prise en compte de ce critère on risque d'être confronté à des diagnostics de mélanome par excès induisant une anxiété des parents, une cicatrice inesthétique et parfois douloureuse après une reprise d'exérèse élargie. Il peut parfois être presque aussi néfaste de faire un diagnostic de mélanome par excès que de passer « à côté » d'un mélanome chez l'enfant. Par conséquent il ne faut pas affirmer un diagnostic de mélanome dont on n'est pas sûr, mais reprendre la cicatrice, surveiller l'enfant cliniquement très régulièrement et ne pas hésiter à faire circuler la lame chez plusieurs « experts ».

Le terrain :

Le diagnostic de mélanome sera beaucoup plus facile à envisager s'il s'agit d'un enfant ayant un terrain à risques.

Les données évolutives :

De même la démarche diagnostique sera différente devant un nodule atypique au sein d'un nævus congénital géant selon que la lésion est présente et stable depuis la naissance ou bien qu'elle vient d'apparaître et qu'elle grossit rapidement. Par ailleurs, comme chez l'adulte on s'inquiétera devant une lésion ancienne récemment modifiée ou une évolution progressive mais continue.

2. La description clinique :

La proportion de mélanomes nodulaires et de mélanomes inclassables par rapport aux mélanomes de type SSM est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Cette proportion est plus nette chez l'enfant prépubère que chez l'adolescent où le SSM prédomine nettement.

2-1. Chez l'adolescent :

Chez l'adolescent le siège électif est similaire à ce que l'on rencontre chez l'adulte : tronc, membres puis région tête et cou, et sa présentation est également similaire répondant aux mêmes méthodes diagnostiques :

2-1-1. Démarche analytique visuelle :

La règle de l'ABCDE (45,46)(figure 11,12):

A : Asymétrie

Une lésion qui se modifie est d'autant plus suspecte qu'elle est asymétrique.

B : Bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante

C : Couleur inhomogène, toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées. Des zones blanches où le pigment a disparu, des zones rouges inflammatoires ou des zones cicatricielles qui apparaissent bleutées peuvent également être observées

D : Diamètre (supérieur à 6mm)

E : Evolution dans la taille (la lésion s'élargit), la couleur ou l'épaisseur.

Ainsi toute lésion pigmentée, asymétrique, irrégulière, de couleur variable et de diamètre supérieur à 6mm a de forte chance d'être un mélanome et mérite, même si les signes ne sont pas au complet une biopsie



Figure 11 : Mélanome de novo sur l'épaule d'une jeune fille de 9ans : lésion asymétrique à bords irréguliers avec une coloration hétérogène.



Figure 12 : Différents mélanomes différenciés selon la loi de l'ABCDE :
À gauche de haut en bas: (A) Asymétrie, (B) Bords irréguliers (C) Coloration non homogène (DE) Diamètre important et se modifiant. À droite, des grains de beauté normaux n'ayant pas de caractéristiques anormales (pas d'asymétrie, bords réguliers, couleur homogène, petits et stable en taille).

Liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow :

Une règle, dérivée de la règle ABCDE, dite « règle des 7 points du groupe de Glasgow » a été publiée en 1989 par Mackie (47). Cette règle prend en compte 3 critères majeurs, 4 critères mineurs, et donne une place prépondérante au concept d'évolution (48).

· Les critères majeurs sont les suivants :

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

· Les critères mineurs sont les suivants :

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

2-1-2. Démarche cognitive visuelle :

Cette méthode est fondée sur deux processus complémentaires : un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard ».

- La reconnaissance globale de l'image fait appel à un processus cognitif spontané qui permet à partir d'une formation par l'image (photos de nævus communs et/ou atypiques et photos de mélanomes) d'élaborer un modèle de reconnaissance visuelle.

- Le principe du « vilain petit canard » part du postulat que chez un sujet donné, les nævus ont un aspect clinique (forme, couleur, épaisseur) homogène.

De ce fait, une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient (49).

2-2. chez l'enfant prépubère :

le diagnostic de mélanome chez l'enfant prépubère est beaucoup plus piégeant car il mime souvent une lésion bénigne : nævus, granulome pyogénique, angiome, xanthogranulome(50). Diagnostiquer un mélanome chez l'enfant est souvent difficile et ce pour plusieurs raisons :

-Les caractéristiques des lésions dans cette tranche d'âge : 50% des mélanomes chez l'enfant sont achromique (figure14), 30% sont nodulaires (figure13) et la plupart apparaissent de novo(51,52).

-La rareté de cette pathologie chez l'enfant s'associe le plus souvent à une méconnaissance des facteurs de risque et des conditions prédisposantes.

L'ensemble de ces facteurs sont la cause d'un retard voir d'erreur diagnostique dans 50% à 60% des cas(40 ,53).



Figure 13 : Mélanome nodulaire chez un garçon de 14 ans sur une peau endommagée par le soleil.



Figure 14 : Mélanome achromique ne répondant pas aux critères de l'ABCDaire.

Comme chez les adultes, des changements dans l'apparence d'une lésion pigmentée doit alerter le médecin. Dans un rapport de Boddie, la plus commune des présentations cliniques en pédiatrie du mélanome inclut une augmentation de la taille d'un grain de beauté, un saignement, un changement de couleur, des démangeaisons, des adénopathies palpables, une masse palpable sous-cutanée, une douleur, et des métastases à distances (54).

Dans une autre étude réalisée par Saenz, 85% des patients présentaient des symptômes attribuables à la lésion cutanée primaire et incluaient la croissance récente, douleurs, saignements, une ulcération et changement de couleur (55)

Il est d'ailleurs exceptionnel qu'une photographie en soit prise. Ces tumeurs grossissent plus rapidement que celles de l'adulte et ont la même capacité à disséminer. Elles peuvent siéger à n'importe quel site, mais plus souvent dans la région tête et cou. Les critères utilisés cliniquement pour le diagnostic de mélanome ne sont pas utilisables sur ce terrain, en particulier la règle ABCDE. Elles sont donc souvent excisées tardivement et par conséquent au moment du diagnostic elles sont souvent plus épaisses que chez l'adulte (figure18A).

3. Examen clinique :

L'examen clinique a une grande valeur d'orientation pour les lésions acquises. Actuellement on l'affine souvent par une étude au dermatoscope ainsi que par la prise d'image photographique qui peut être d'une aide importante pour le suivi.

L'examen clinique initial doit comprendre l'examen de l'ensemble de la surface cutanée avec attention spéciale pour les lésions suspectes, les muqueuses, les doigts, les espaces interdigitaux, ainsi que les aires ganglionnaires de drainage à la recherche de métastase.

B) Aspects Paracliniques :

1. Dermatoscopie :

Selon plusieurs études, la capacité de poser le diagnostic de mélanome cutané, exclusivement sur des critères cliniques, n'est performante que dans 60 à 80 % des cas [56,36, 38]. Mais ce score peut être augmenté de 10 à 27 % par l'examen dermatoscopique ou microscopie épiluminescente. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage incident dont le rayonnement est absorbé ou réfléchi par la mélanine. Les lésions cutanées sont examinées à travers une goutte d'huile d'immersion, grâce à un système optique permettant un grossissement allant de $\times 10$ à $\times 80$. Il s'agit d'une technique non invasive, réalisable in vivo, peu coûteuse, mais dont la performance dépend beaucoup de l'expérience du manipulateur.



Figure 15: Dermatoscope à lumière polarisée

Pour affiner la valeur diagnostique de la dermatoscopie chez l'utilisateur peu expérimenté, Stolz et al ont proposé une méthode dénommée règle de l'«ABCDaire» permettant d'estimer, grâce à un calcul de scores, la nature bénigne ou maligne d'une tumeur mélanocytaire (48). Les critères dermatoscopique étudiés prédictifs de malignité sont l'Asymétrie de la lésion, la présence d'arrêts brutaux de la Bordure, un grand nombre de Couleurs et de Différentes structures (réseau pigmenté, globules bruns, points noirs, stries radiaires, pseudopodes, zones sans structure) (57, 48).

Argenziano et al ont proposé en 1998 un schéma d'analyse dermatoscopique aussi simple à utiliser que la règle de l'ABCDaire, mais plus sensible et plus spécifique(56). Cette analyse est basée sur l'étude de sept points ou critères dermatoscopiques de malignité. Les trois critères majeurs sont la présence d'un réseau pigmenté atypique, d'aires bleu violacé et de structures vasculaires atypiques. Les cinq critères mineurs sont la présence d'un courant radiaire, d'une répartition irrégulière de points noirs ou de globules bruns, d'une répartition irrégulière de la pigmentation diffuse et enfin la présence de zones de régression ou de zones dépigmentées. Un score de deux points est attribué à chaque critère majeur et de un point à chaque critère mineur. Le diagnostic de mélanome est retenu lorsque le total des scores est supérieur ou égal à trois points. Facile à apprendre et à appliquer, cette méthode en sept points permet de diagnostiquer les mélanomes avec une très grande sensibilité (95 %), supérieure à celle de l'analyse dermatoscopique standard (91 %), ainsi qu'à celle de la règle de l'« ABCDaire » (75 %) (56). Elle est particulièrement performante dans le dépistage des mélanomes débutants. Sa spécificité (75 %), bien que supérieure à celle de la règle de l'« ABCDaire » (66 %), est moins

bonne en raison du diagnostic de mélanome porté à tort pour certains naevus atypiques. La dermatoscopie permettrait, de plus, d'apprécier l'épaisseur du mélanome (58).

La microscopie de surface permet enfin d'observer d'autres pigments tels que l'hémoglobine ou l'hémosidérine. Elle est utile dans le diagnostic différentiel du mélanome puisqu'elle permet, entre autres, de dépister l'origine vasculaire de certaines lésions, de diagnostiquer assez spécifiquement les kératoses séborrhéiques ou d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'un carcinome basocellulaire pigmenté(59).

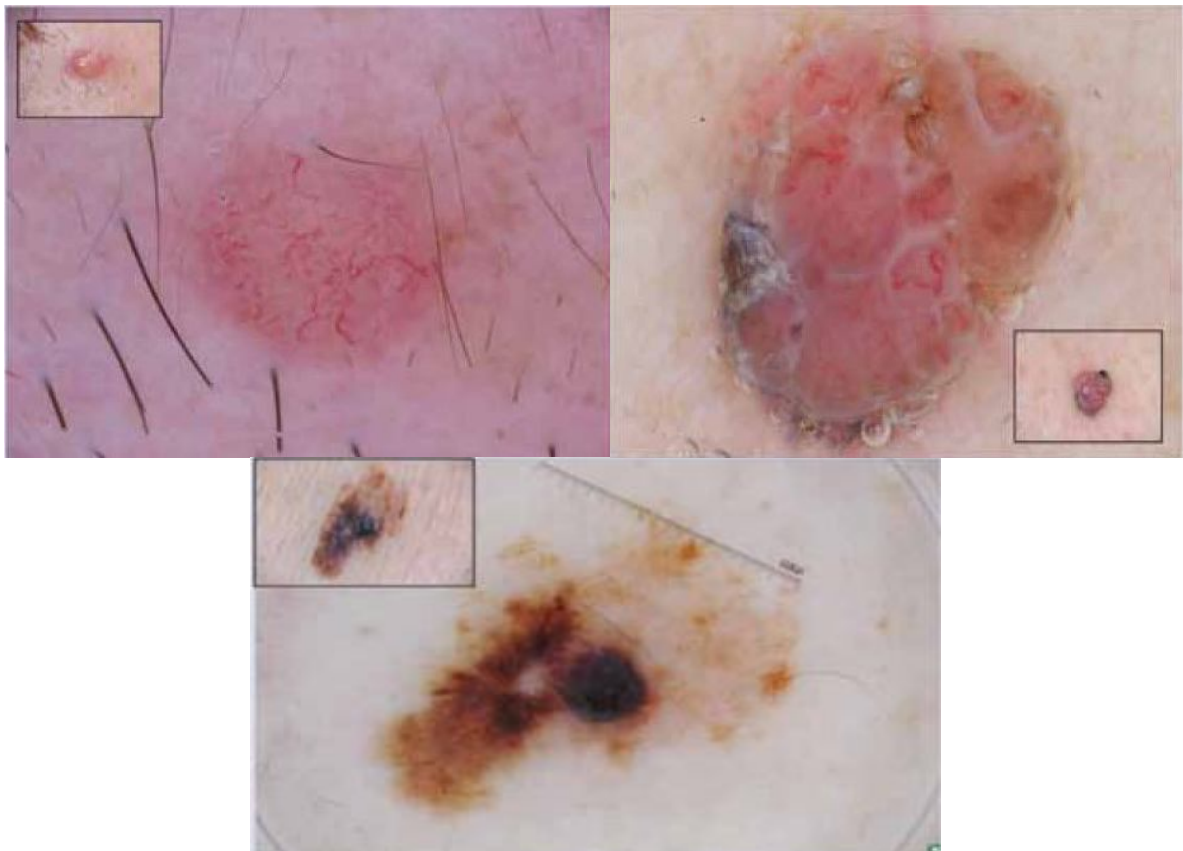


Figure 16 :En haut à gauche :Mélanome achromique : Cette lésion développée en quelques mois sur la joue d'un jeune de 17 ans ne présente pas les critères de l'ABCDaire à l'examen clinique. Toutefois,des vaisseaux sanguins irréguliers sont visualisés à la dermatoscopie, ce qui aide à diagnostiquer correctement la lésion comme une tumeur cutanée maligne.En haut à droite : Mélanome nodulaire:Lésion ne suivant pas les règles de l'ABCD cliniques; cependant,elle présente des vaisseaux sanguins serpentine irréguliers,prédicatifs de mélanome. En bas : Mélanome superficiel extensif :lésion présentant les critères de l'ABCDaire à la dermatoscopie elle présente un réseau irrégulier avec des stries ramifiées et une tache irrégulière.

2. Surveillance par photographies dermoscopiques :

L'avènement de la photographie digitale a permis l'utilisation des écrans d'ordinateurs pour comparer des photographies dermoscopiques standardisées d'une même lésion prises à différents moments.

On distingue le monitoring court (trois à quatre mois), surveillance ciblée, du monitoring à plus long terme (six à 12 mois), surveillance plus systématique. Le premier est généralement utilisé pour des lésions suspectes, mais non nodulaires. Toute lésion qui change en trois mois est excisée.

D'après Menzies et al. (60), cette méthode a une spécificité de 83 % (83 % des nævus ne changent pas dans ce laps de temps) et une sensibilité de 100 % (ce qui signifierait que tous les mélanomes (sauf les lentigos malins) changent sur une période de trois mois). Le monitoring à long terme est proposé pour des lésions atypiques, mais non suspectes. Il faut alors distinguer les changements qui sont significatifs de malignité, des changements qui peuvent advenir dans les nævus, en particulier quand le sujet est jeune. Kittler et al. (61) ont, les premiers, décrit ces changements significatifs : agrandissement, changement des contours et couleurs, régression et apparition des critères classiques du diagnostic de mélanome en dermoscopie. Treize pour cent des nævus auraient ce type de changements quand le sujet est âgé de zéro à 20 ans (62). Le monitoring long s'avère coûteux, car des centaines de lésions doivent être photographiées pour diagnostiquer un mélanome (ratio lésions monitorées /mélanome élevé à 233/1, (61) ; 870/1, (63) ; 389/1, (64) ; 1007/1 (65)), tandis que le monitoring court ne nécessite que l'examen des lésions suspectes (ratio lésions monitorées/mélanome à 44/1, (60)).

En pratique courante, quatre études de niveau 2 montrent que le monitoring permet la détection précoce de mélanomes n'ayant aucun critère dermoscopique classique de mélanome. Pour Menzies et al. (60), il s'agissait de 100 % des mélanomes détectés (7/7, monitoring court) ; pour Robinson et al. (63), de 25 % des mélanomes détectés (1/4, monitoring long) ; pour Haenssle et al. (64), de 53% des mélanomes détectés (18/34, longueur du monitoring variable) ; pour Kittler et al. (66), de 62 % (21/34, monitoring court) et 39 % (22/57, monitoring long). En particulier, l'étude de Haenssle est prospective et 34 % (18/53) des mélanomes ont été détectés uniquement grâce au monitoring (64). Dans les quatre études, la majorité des mélanomes dépistés ainsi étaient in situ.

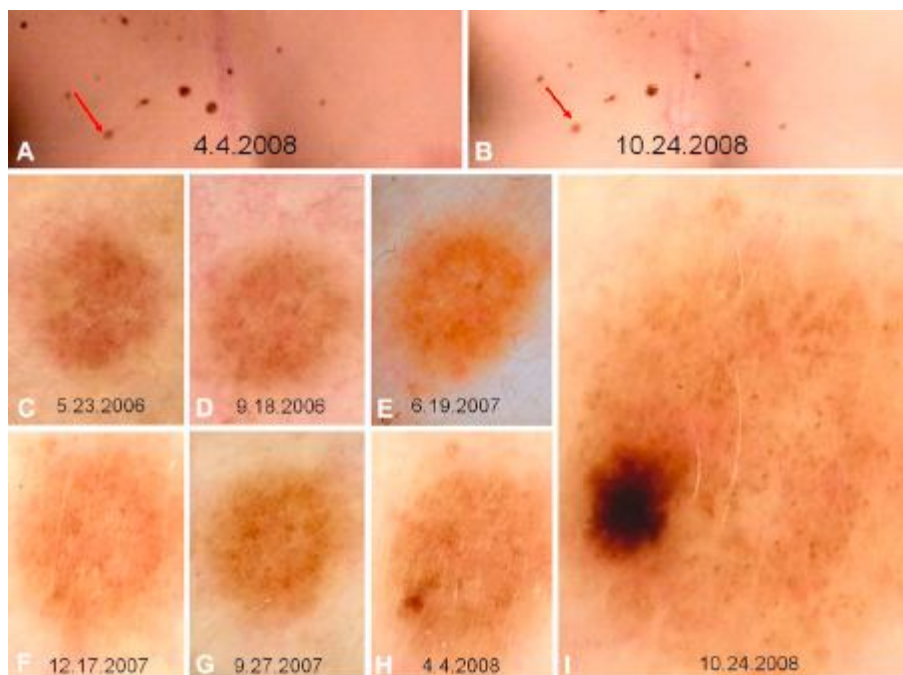


Figure 17 : Mélanome in situ développé sur naevus mélanocytaire chez un patient, avec antécédents personnels et familiaux de mélanome, le diagnostic posé suite aux changements au décours du suivi. Le suivi à l'œil nu ne montre aucun changement (A et B) à l'inverse des images dermoscopiques présentées dans l'ordre chronologique jusqu'à l'excision après 29 mois et 7 visites de suivi (C à I).

3. Photographies corps entier (PCE) :

Plutôt que de photographier de très nombreuses lésions une par une, les PCE permettent :

- d'avoir une image de référence globale, pour dépister des lésions nouvelles ou changeant imperceptiblement, et pour diminuer l'excision des lésions bénignes stables ;

- de faciliter l'auto-examen ;

- de dépister non seulement les mélanomes mais aussi les carcinomes.

L'avènement du digital a permis de stocker les photographies sur des CD et d'avoir des logiciels pour « zoomer » sur une lésion. Des systèmes peuvent comparer automatiquement deux photographies superposables du corps d'un patient et souligner une lésion nouvelle ou changeante. Dans l'étude de Feit et al. (67) reposant sur l'examen systématique des PCE par le patient et par un expert, 35 % des lésions biopsiées étaient des mélanomes, peu épais et sans critère clinique habituel des mélanomes et 32 % avaient été détectés par le patient. Cette étude demande confirmation mais elle semble corroborer l'opinion commune selon laquelle les PCE peuvent être utiles, en particulier pour des patients ayant de nombreuses lésions(68).

C) Aspects Histologiques :

L'examen anatomo-pathologique est le test de confirmation du diagnostic de mélanome et sa performance dépend de l'expérience du pathologiste, de la qualité du matériel d'exérèse et de la technique de préparation et d'étude du prélèvement.

1. Prélèvements :

Il faut constamment exiger d'avoir la lésion dans sa totalité. La simple biopsie partielle ne peut être réalisée qu'exceptionnellement si la lésion est de grande taille et que l'excision représente un acte chirurgical majeur. Dans ce cas, elle sera faite sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse. Ce geste n'influence pas défavorablement le pronostic si l'acte thérapeutique est fait rapidement. Les prélèvements partiels par punch-biopsie ou les exérèses superficielles par arasions (shaving) sont à bannir car elles peuvent être source d'erreurs diagnostiques graves, en particulier chez l'enfant. Toutes les proliférations mélanocytaires acquises doivent être incluses en totalité et être analysées histologiquement totalement. Les lésions congénitales doivent faire l'objet d'un examen macroscopique très soigné, indiquant la taille de la lésion, le caractère intra-lésionnel ou pas de l'exérèse et ses marges par rapport aux bords d'exérèse, la présence d'une surface lisse ou nodulaire, le caractère homogène ou non de la pigmentation, la présence éventuelle d'une cicatrice témoignant d'une 1re exérèse antérieure. Après cette description et, seulement si la lésion répond à tous les critères macroscopiques de probable bénignité, en particulier un aspect homogène aux coupes étagées, une coloration de surface homogène et une absence de nodule superficiel ou profond, on pourra se contenter de prélèvements étagés pour l'étude histologique. En revanche les éventuels nodules seront inclus en totalité, qu'ils soient superficiels ou profonds.

2. Technique de préparation :

La seule coloration nécessaire est la coloration standard. L'étude immunohistochimique n'a son utilité que pour le diagnostic différentiel devant une lésion parfaitement achromique. En revanche ces immunomarquages ne permettent pas la distinction entre une tumeur maligne et une tumeur bénigne. L'anticorps le plus utilisé est l'anti-PS100 qui est un marqueur très sensible mais peu spécifique, positif dans toutes les tumeurs mélanocytaires bénignes ou malignes, en sachant qu'il peut y avoir des foyers négatifs dans les tumeurs malignes. L'anti-Mélan-A (Mart-1) est très spécifique mais moins sensible. Le marquage est cytoplasmique. Il marque 80 à 90 % des mélanomes. Les mélanocytes normaux sont également marqués ainsi que la plupart des nævus sauf dans leur composante fusiforme où le marquage est variable mais peut être négatif. Par ailleurs il marque les angiomyolipomes et les tumeurs à cellules stéroïdiennes (69). L'HMB 45 est également spécifique mais encore moins sensible que la Mélan-A. Le marquage est cytoplasmique. Les mélanomes sont le plus souvent positifs et les nævus communs acquis sont le plus souvent négatifs. En revanche on peut avoir un marquage intense des nævus congénitaux, des nævus bleus cellulaires et de certains nævus de Spitz sans que cela puisse orienter vers une éventuelle malignité. Le MIB1 (anti-Ki67), marqueur des cellules « dans le cycle », peut parfois aider dans le diagnostic différentiel de bénignité et de malignité. En particulier dans un nodule cellulaire d'un nævus congénital où il peut aider à différencier un simple nodule de prolifération cellulaire d'un foyer de transformation maligne (70).

3. Etude histologique des lésions (71) :

L'étude histologique des lésions doit comprendre :

– Le siège lésionnel : lésion jonctionnelle, dermique ou composée

– La cytologie : on classe les mélanocytes en fonction de :

Leur taille

Leur forme : ronde (épithélioïde), fusiforme, naevocytoïde (petit), lymphocytoïde, neuroïde, spitzoïde (cytoplasme éosinophile opaque et noyau au nucléole très visible)

Leur pigmentation : pigmenté ou non, pourvus d'une mélanine fine et poussiéreuse ou grossière

La présence d'atypies et de mitoses

Leur siège profond ou superficiel.

– L'architecture : on doit systématiquement noter :

Une ulcération épidermique éventuelle (péjorative)

La symétrie ou l'asymétrie de la lésion

La disposition des mélanocytes dans l'épiderme : lentigineuse (mélanocytes isolés le long de la basale épidermique), thécale (nids de mélanocytes), ou pagétoïde (migrations monocellulaires trans-épidermiques)

Les limites lésionnelles intra-épidermiques nettes ou floues

L'espace sous-épidermique présent (plutôt en faveur de la bénignité) ou absent

La densité cellulaire

Le gradient de maturation vertical

L'inflammation

La présence éventuelle de signes histologiques de régression : fibrose, télangiectasies, mélanophages, œdème,

La nécrose tumorale, le neurotropisme et l'angiotropisme éventuels

4. Diagnostique histologique du mélanome :

Le diagnostic histologique de mélanome chez l'enfant est toujours extrêmement difficile. Lors d'une étude multicentrique de l'EORTC publiée en 1994 (72) 40 % des tumeurs considérées initialement comme des mélanomes ont été reclassées en nævus bénin. Par ailleurs plusieurs observations ont été publiées d'enfants décédés de mélanomes métastatiques chez lesquels un diagnostic de nævus de Spitz avait été initialement porté (73-74).

Quel que soit leur type histologique les signes les plus utiles pour distinguer les mélanomes des nævus chez l'enfant sont : une grande taille (> 7 mm) une ulcération, une activité mitotique élevée (> 4 mitoses/ mm²), des mitoses en profondeur, une asymétrie, des bords mal circonscrits, une absence de maturation, une mélanine poussiéreuse et une anisonucléose (75).

5. Différents groupes de mélanomes :

On peut les classer en trois groupes basés sur l'aspect de la cellule prédominante :

-Groupe à majorité de cellules épithélioïdes (mélanome conventionnel 40-50 %)

Ce groupe concerne la plupart des mélanomes de type SSM (superficial spreading melanomas) présentant une composante horizontale intra-épidermique pagétoïde. Histologiquement ils sont similaires aux mélanomes

rencontrés chez l'adulte et s'observent surtout après la puberté, parfois plus précocement en cas de facteurs de risques associés. Chez l'enfant prépubère, en dehors de tout facteur de risque il faut toujours considérer ce diagnostic de façon critique. En effet les migrations pagétoïdes, les atypies cytonucléaires, l'inflammation superficielle ne sont pas des critères de malignité chez le jeune enfant.

On peut observer également mais très rarement des mélanomes nodulaires, là encore similaires à ceux de l'adulte. Le mélanome de type acral ne s'observe pas chez l'enfant, quant au mélanome de Dubreuilh il a été exceptionnellement observé chez certains grands enfants atteints de Xeroderma Pigmentosum (72-73).

-Groupe à petites cellules prédominantes

Ces mélanomes sont constitués par de petites cellules monotones d'allure lymphocytoïde ou naevoïde souvent disposées en nappes. La densité cellulaire est élevée et il n'y a aucune maturation. Ces cellules contiennent un noyau rond basophile et une chromatine condensée. Les mitoses sont souvent nombreuses et dispersées de façon homogène sur l'ensemble de la lésion. C'est l'aspect le plus souvent rencontré au sein des nævus congénitaux [72, 73] mais ce type de mélanome peut aussi se développer de novo. L'évolution de ces tumeurs est difficile à préciser en raison du peu de cas rapportés. Ceux dont l'évolution a pu être notée siégeaient presque tous sur le crâne et avaient d'emblée une grande épaisseur. La moitié de ces enfants sont morts de métastases (72, 73). Le pronostic des NC transformés est très mauvais.

-Groupe des mélanomes simulant un nævus de Spitz

Ces lésions ressemblent fortement à des nævus de Spitz par la coexistence de grandes cellules épithélioïdes et de cellules fusiformes fasciculées siégeant dans un stroma œdémateux riche en ectasies vasculaires et associées à une hyperplasie épidermique. Le diagnostic est très difficile car cette variété de mélanome est très proche histologiquement du nævus de Spitz (76). Inversement le nævus de Spitz est un grand simulateur de mélanome. Le diagnostic de malignité repose sur la conjonction de plusieurs signes atypiques tant architecturaux que cytologiques en sachant que la distinction entre un nævus de Spitz et un mélanome spitzoïde chez un enfant est un des problèmes les plus difficiles rencontrés en pathologie (75) et qu'aucun critère n'a de valeur isolément. Les critères ayant le plus de valeur sont : des mitoses en profondeur, une activité mitotique élevée ($> 4/\text{mm}^2$) et un pléomorphisme cellulaire marqué. D'autres signes doivent être pris en compte : une ulcération, une asymétrie, une grande taille ($> 10 \text{ mm}$), une densité cellulaire forte, la présence d'amas cellulaires compacts en profondeur et une extension hypodermique, une inflammation dispersée dans la partie profonde de la tumeur (76) (figure 18b, 18c, 18d, 18e). Ainsi certains auteurs proposent de classer le nævus de Spitz ayant une ou plusieurs de ces atypies en « tumeur de Spitz atypique ». En raison de l'absence d'un critère spécifique permettant de distinguer un nævus de Spitz d'un mélanome spitzoïde, et dans l'hypothèse qu'il existerait un continuum entre les nævus de Spitz atypiques et les mélanomes spitzoïdes, ils proposent de classer ces tumeurs de Spitz atypiques en 3 groupes à risque plus ou moins élevé d'évolution métastatique (73). Ce score est basé sur les items du tableau.

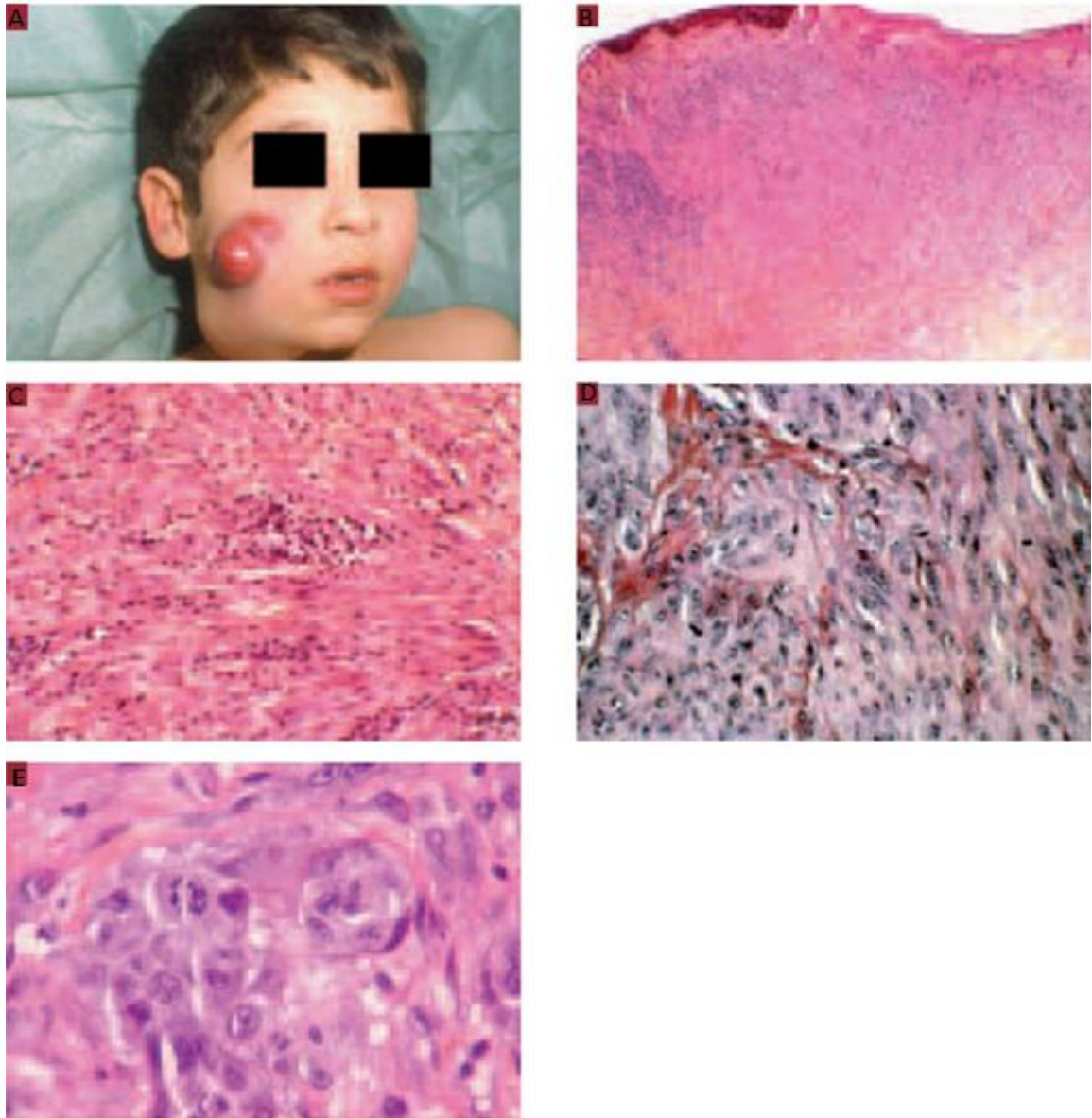


Figure 18 : Tumeurs de Spitz atypiques et mélanome de novo.

(A) Mélanome chez un garçon de 7 ans évoluant depuis plusieurs années considéré initialement comme un naevus de Spitz ; (B) tumeur de Spitz atypique : tumeur dermique de forte densité cellulaire et asymétrique ($\times 40$) ; (C) tumeur de Spitz atypique : cellules fusiformes disposées en faisceaux et dissociées par des foyers de lymphocytes ($\times 100$) ; (D) mélanome nodulaire spitzoïde : grandes cellules épithélioïdes dans le derme profond. Absence de maturation et nombreuses mitoses ($\times 250$) ; (E) mélanome nodulaire spitzoïde : anisonucléose, mitoses ($\times 400$).

En additionnant chacun des 5 paramètres ils définissent un risque d'évolution métastatique faible (score de 0 à 2), intermédiaire (score de 3 à 4), ou élevé (score de 5 à 11).

Age (années)	
0-10 ans	0
11-17 ans	1
Diamètre (mm)	
0-10 mm	0
> 10 mm	1
Infiltration de l'hypoderme	
Absente	0
Présente	2
Présence d'une ulcération	
Absente	0
Présente	2
Mitoses (par mm ²)	
0-5	0
6-8	1
> 9	5

Figure 19: Classement des tumeurs de Spitz atypiques à risque plus ou moins élevé d'évolution métastatique.

Il faut souligner que des signes importants pour le diagnostic de malignité siègent en profondeur de la lésion (mitoses, infiltration de l'hypoderme, type d'infiltration...). Par conséquent il faut toujours exiger une biopsie-exérèse totale de la lésion pour interpréter une tumeur de Spitz. Les dermatologues ont encore trop souvent l'habitude d'effectuer chez un enfant une biopsie partielle souvent superficielle (shaving), en particulier sur le visage, qui risque d'orienter à tort vers une lésion bénigne (77).

Étant donnée l'extrême difficulté du diagnostic de ce type de lésion :

- un nævus de Spitz doit toujours être retiré dans sa totalité
- il doit être analysé par un histopathologiste habitué aux tumeurs pigmentées;
- la présence d'atypies cytonucléaires ou architecturales dans une tumeur spitzoïde doit inciter à demander un 2e avis histopathologique ;
- une tumeur de Spitz atypique et, a fortiori, une suspicion de mélanome doit inciter à un élargissement des marges d'exérèse et actuellement à discuter l'analyse du ganglion sentinelle à visée diagnostique. Bien que cette analyse soit controversée en raison de la présence possible de petits foyers de mélanocytes dans le ganglion sentinelle sans évolution métastatique (78), la découverte de gros amas est constamment suspecte et permet de donner un diagnostic de certitude(93).

6. Compte rendu histologique :

Le Compte rendu histologique devra préciser six critères jugés indispensables :

- Le diagnostic de la nature mélanocytaire (la pigmentation mais aussi les deux inflexions morphologiques lentigineuse et pagétoïde caractéristiques du contingent mélanocytaire intra épithélial) et de la malignité (taille,

atypie cytonucléoplasmique, activité jonctionnelle latérale, image mitotique, absence de maturation, présence d'embolus vasculaires)

- L'épaisseur maximale en millimètres selon la méthode de Breslow ;
- L'état des marges d'exérèse ;
- Le niveau d'invasion (niveau de Clark) ;
- L'existence ou non d'une régression ;
- L'existence ou non d'une ulcération.

D) Formes anatomocliniques (79) :

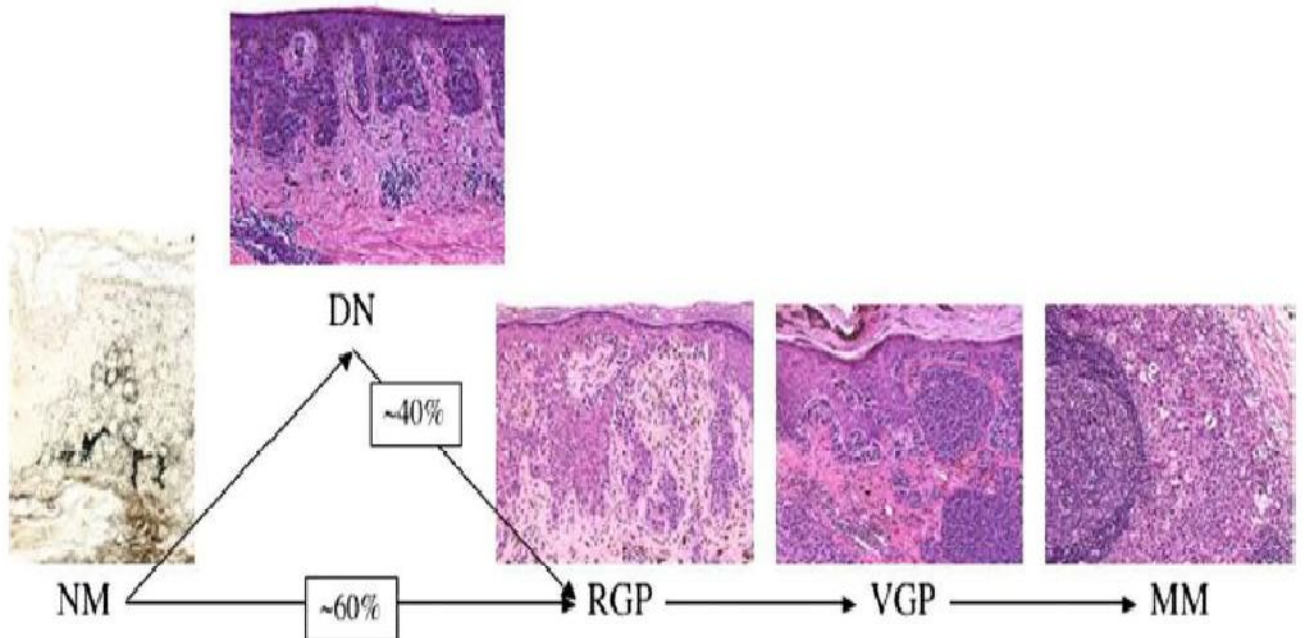


Figure 20 : différentes étapes histologique de progression du mélanome.

NM : naevus mélanocytaire ; DN: naevus dysplasique ; RGP : phase de croissance radiale ; VGP : phase de croissance verticale ; MM : mélanome métastatique.

Les mélanomes peuvent être in situ ou invasifs. Les mélanomes invasifs ont une phase de croissance radiale (« non tumorigène ») et/ou une phase de croissance verticale (« tumorigène »).

Les mélanomes in situ et les mélanomes invasifs à phase de croissance radiale peuvent être classés en : SSM, mélanome lentigineux, ou muqueux, mélanome non classé à croissance radiale. au cours de cette phase les mélanocytes néoplasiques sont intraépidermiques (mélanome in situ) ou dans le derme papillaire (mélanome micro-invasif) ; il n'y a pas de mitose visible dans le contingent dermique et les thèques intradermiques sont toujours de taille plus petite que celles présentes dans l'épiderme (79).

Les mélanomes à phase de croissance verticale peuvent apparaître sur un type précédent et ils portent le même nom ou ils peuvent apparaître de novo, auquel cas on leur réserve le terme de « mélanome nodulaire ». La phase de croissance verticale est définie morphologiquement par l'existence de thèques dermiques plus grosses que la plus grosse thèque intraépidermique, ou la présence de mitoses dans le contingent dermique du mélanome.

La classification anatomoclinique des mélanomes issue des travaux de Clark (1969) et MacGovern (1973) n'apparaît pas fondamentale en clinique. Ce n'est pas l'appartenance à telle ou telle variété qui détermine le pronostic de la tumeur et guide le geste thérapeutique. En effet, la seule information déterminante est la mesure de l'épaisseur tumorale maximale selon Breslow. D'autres facteurs sont également à prendre en compte (ulcération, régression tumorale).

- Mélanome à extension superficielle (SSM) : à croissance radiale très prolongée.

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

· Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation, il pénètre d'abord dans le derme, puis l'hypoderme.

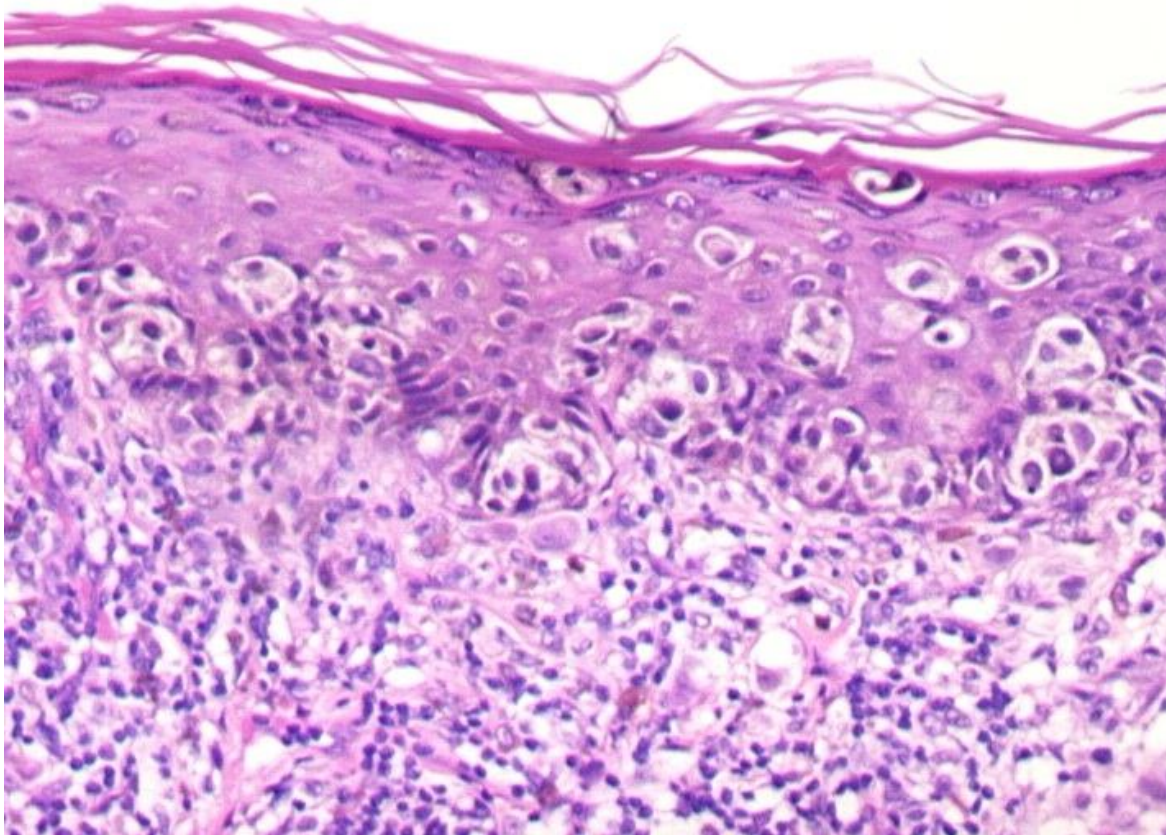


Figure 21 : SSM : Prolifération de mélanocytes atypiques, isolés ou groupés en thèques, dispersés sur toute la hauteur de l'épiderme, à la fois dans les couches basales et superficielles d'une façon pagétoïde.

- Mélanome sur lentigo malin (LMM) ou mélanome de Dubreuilh est un mélanome qui est observé au niveau des zones photo-exposées du visage, particulièrement des joues. La peau environnante est souvent le siège d'une héliodermie. Le mélanome de Dubreuilh est rare chez l'enfant, il se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. En l'absence de traitement, le mélanome de Dubreuilh évolue vers une forme invasive. La lésion devient plus noire ou a l'aspect d'un nodule, d'une zone indurée ou ulcérée.

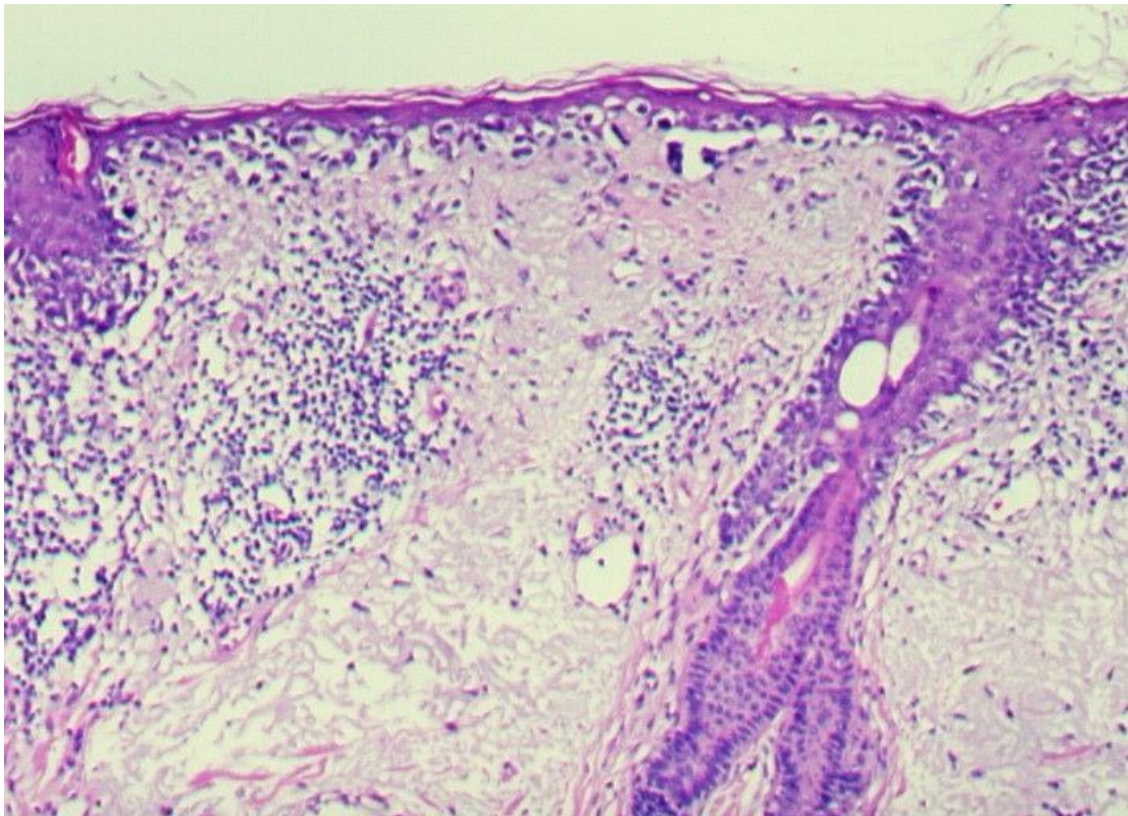


Figure 22 : LMM: Mélanocytes atypiques, isolés ou groupés en thèques, confinés aux assises inférieures de l'épiderme, avec, une invasion pagétoïde de l'épiderme nettement plus discrète. L'épithélium des annexes est également envahi. L'épiderme est souvent atrophique. La composante invasive dermique peut être composée de cellules fusiformes ou épithélioïdes. Le degré d'atypies cytologiques est variable. Le derme superficiel est habituellement le siège d'une élastose solaire importante, associée à la présence de mélanophages.

- Mélanome nodulaire (NM : nodular melanoma) : Le mélanome nodulaire (MN) : nodule de couleur noire, parfois achromique, ferme, arrondi, pouvant s'ulcérer, se recouvrir d'une croûte, suinter ou saigner. C'est un mélanome qui a une croissance rapide (quelques semaines à quelques mois), qui n'est en général identifié que lorsqu'il est palpable, à un stade où l'indice de Breslow est élevé.

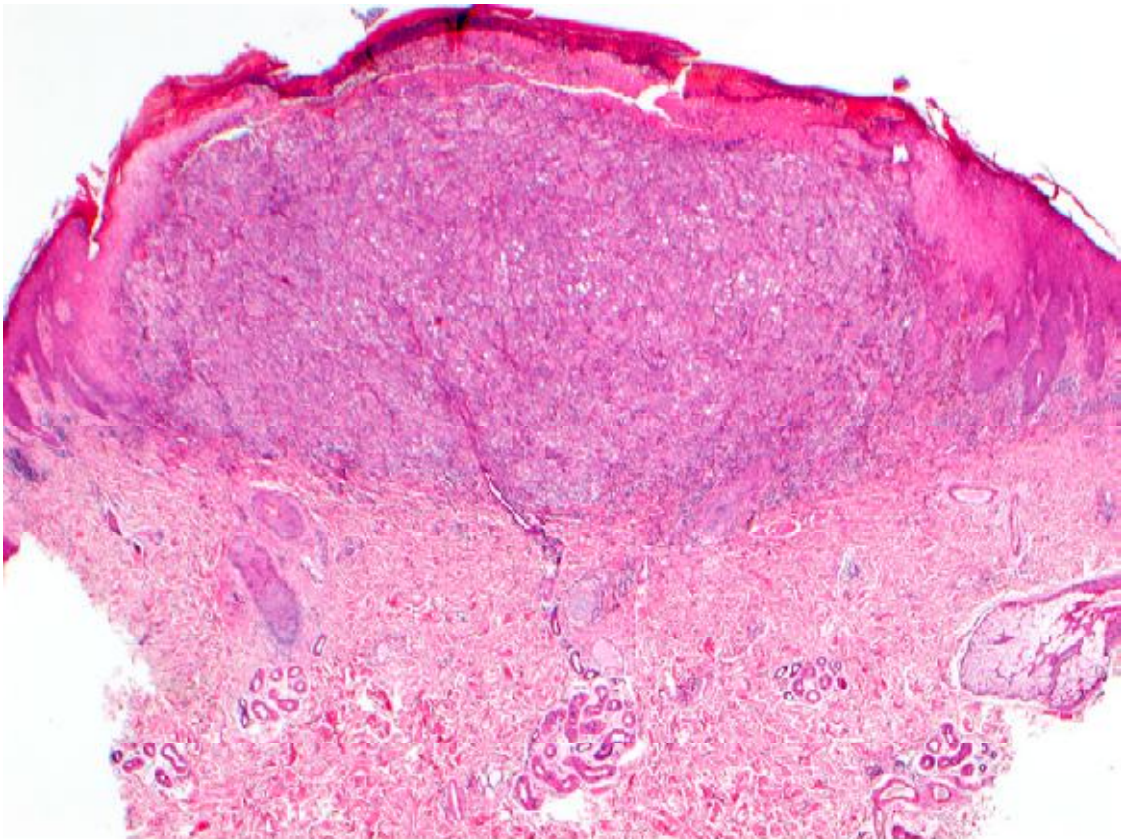


Figure23 : Mélanome nodulaire d'un garçon de 14 ans souffrant de xéoderma pigmentosum : montrant une vaste ulcération tumorale Pas de composante intra-épidermique adjacente de part et d'autre du mélanome nodulaire. Présence d'une population mélanocytaire atypique. La composante dermique est constituée de cellules «épithélioïdes» rondes ou ovalaires, ou d'aspect plus fusiforme. Outre les atypies cellulaires, on ne constate pas de différenciation des cellules mélanocytaires vers la profondeur.

Malgré leur distinction non fondamentale en histopathologie, ces formes ont des présentations clinique, évolutive et histologique différentes. Certes, à épaisseur égale, le pronostic apparaît sensiblement identique mais, à partir de la transformation maligne d'un mélanocyte, une épaisseur de 2 mm est atteinte beaucoup plus lentement par un mélanome de Dubreuil que par un NM (80,81). Cette classification reste donc pertinente pour ces raisons cliniques, pédagogiques et épidémiologiques.

Cas

particuliers

A) Mélanome muqueux :

Le mélanome chez l'enfant peut aussi intéresser les muqueuses. Les mélanomes muqueux primaires (muqueuse bucco-nasale, tractus urogénital et gastro-intestinal, conjonctives) sont rares représentent 3-4% de l'ensemble des mélanomes(82). Les quelques séries et études (82,83,84) de cas de mélanomes muqueux totalisent pour leur ensemble moins de 10 cas concernant l'enfant.

D'une fréquence constante, quelle que soit l'ethnie ou la couleur de peau. L'exposition solaire n'a aucun rôle pathogénique dans ce type de lésion.

Ces lésions peuvent être achromiques et simuler un processus inflammatoire ou peuvent être difficiles à distinguer de la muqueuse normale

Le diagnostic est souvent difficile et la détection tardive, parfois au stade métastatique. Il s'agit souvent de mélanomes de mauvais pronostic, d'autant que la tumeur a probablement un accès rapide à un drainage ganglionnaire bilatéral.

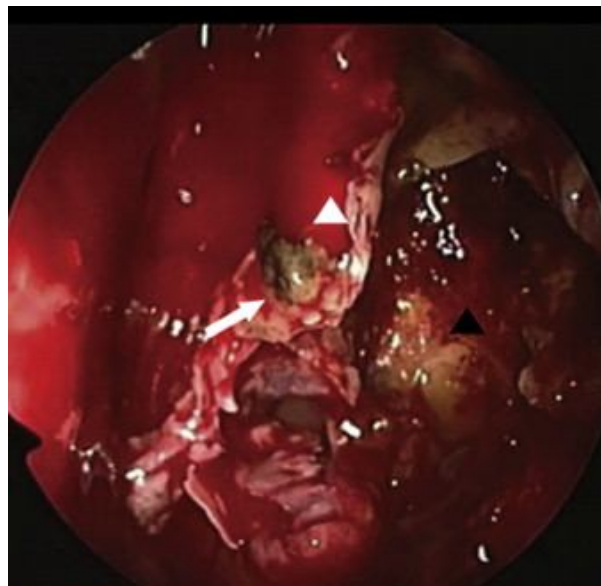


Figure24 : Vue endoscopique peropératoire d'un mélanome de la muqueuse nasale (flèche blanche), cornet supérieur (pointe de flèche blanche), cavité ethmoïdale postérieure (pointe de flèche noire).

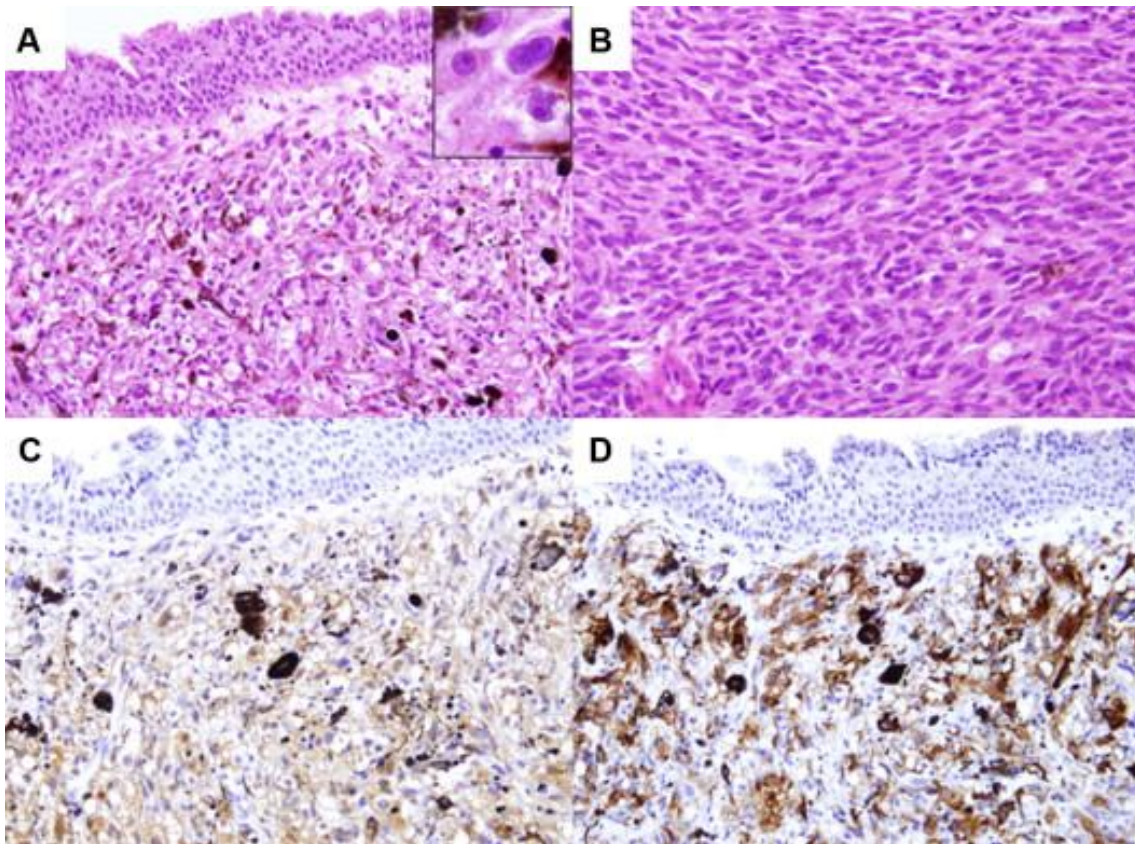


Figure 25 : La masse polypoïde est remplacée par une prolifération de mélanocytes atypiques avec un cytoplasme riche en mélanine (200 ×). Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile et des nucléoles proéminent (coin supérieur droit, 400 ×). (B) la Plupart des cellules tumorales sont arrondies ou ovoïdes, et une partie des cellules sont fusiformes (200 ×). Sur l'immunohistochimie, les cellules tumorales sont positives pour (C) S100 (200 ×) et (D) HMB45 (200 ×).

B) Mélanome congénital :

Il est exceptionnel et ce diagnostic doit toujours être considéré avec scepticisme (75). On distingue le mélanome « de novo » du mélanome maternel transmis par voie trans-placentaire et du mélanome développé sur un NCG. Le mélanome « de novo » est exceptionnel. Seuls 8 cas en sont colligés dans la littérature et peut-être par excès car les nævus des nouveau-nés peuvent être histologiquement très atypiques. Les mélanomes néonataux développés sur des NC sont également exceptionnels. On en rencontre 12 cas

dans la littérature, dont 6 sont morts de métastases disséminées. Parmi les autres cas il est possible que certains soient des nodules de prolifération atypiques dont on sait que le diagnostic avec un mélanome peut être très difficile.



Figure 26 : nouveau né de 10 jours avec naevus congénital + un mélanome cutané métastasé.

C) Mélanomes sur nævus congénitaux :

Le risque de dégénérescence maligne existe essentiellement dans le cas des NC géants (85,86). Ce risque est controversé allant de 4,5 à 10 % selon les auteurs (87-88) et est probablement surestimé en raison des présentations histologiques atypiques simulant des mélanomes que peuvent prendre les NC (73,89). Il apparaît surtout élevé pendant les 10 premières années de vie, ne se voit quasiment pas avant 1 an et survient préférentiellement sur un nævus de localisation postérieure et axiale. Leur pronostic est très mauvais. L'apparition d'un nodule, d'une masse et/ou d'une ulcération au cours de l'évolution d'un nævus congénital géant est toujours suspecte (figure 28a). Il n'a jamais été décrit de transformation maligne d'un nævus satellite.

Les mélanomes développés sur un NC se développent en profondeur dans la majorité des cas, et non à la jonction dermoépidermique et sont souvent inclassables, à cellules épithélioïdes, cellules fusiformes ou plus souvent à petites cellules rondes. Le diagnostic de ces derniers est particulièrement difficile. Les mélanocytes tumoraux simulant des lymphoblastes se disposent en nappes ou en travées sur un fond myxoïde. Il y a en général de nombreuses mitoses et des poussières de noyau correspondant à de l'apoptose. Le diagnostic peut être difficile avec un nodule de prolifération (90). Par conséquent la clinique est primordiale : nodule d'apparition récente ou transformation d'un nodule présent, ainsi que le caractère abrupt des limites entre le nodule et le NC adjacent (figure 28b). Un nombre élevé de mitoses (figure 28c), des atypies cytonucléaires marquées et des foyers de nécrose sont également des signes inquiétants. L'anticorps MiB1, lorsqu'il marque plus de 30 % des noyaux, est également pour certains un bon apport diagnostique (91).

Le pronostic de ces mélanomes développés sur des NC est toujours catastrophique. Par conséquent, la très grande majorité des proliférations nodulaires développées sur NCG étant bénignes ou non agressives, on ne porte le diagnostic de malignité que si tous les signes histologiques de malignité sont francs. Une exérèse prophylactique systématique des nævus congénitaux géants est actuellement préconisée dans de nombreux centres en raison de ce risque de transformation maligne secondaire qui survient souvent avant 5 ans. La prévention carcinologique n'est toutefois souvent pas parfaite car il est rare de pouvoir ôter la lésion dans sa totalité, notamment en profondeur, et les foyers de transformation maligne s'observent dans la moitié des cas dans des localisations extra-cutanées (rétro-péritonéale, méningées) (92). Dans le cas des petits NC le risque de transformation maligne est très faible, superposable au risque de transformation de tout nævus acquis, et cette transformation n'apparaît que tardivement (figure 27), à l'âge adulte avec deux pics de fréquence, 20-30 ans et 50-60 ans (72). Elle se fait alors sur le mode conventionnel, superficiel.



Figure 27 :
Mélanome sur petit naevus congénital : lésion noir représente un mélanome superficiel extensif se développant sur un naevus congénital.

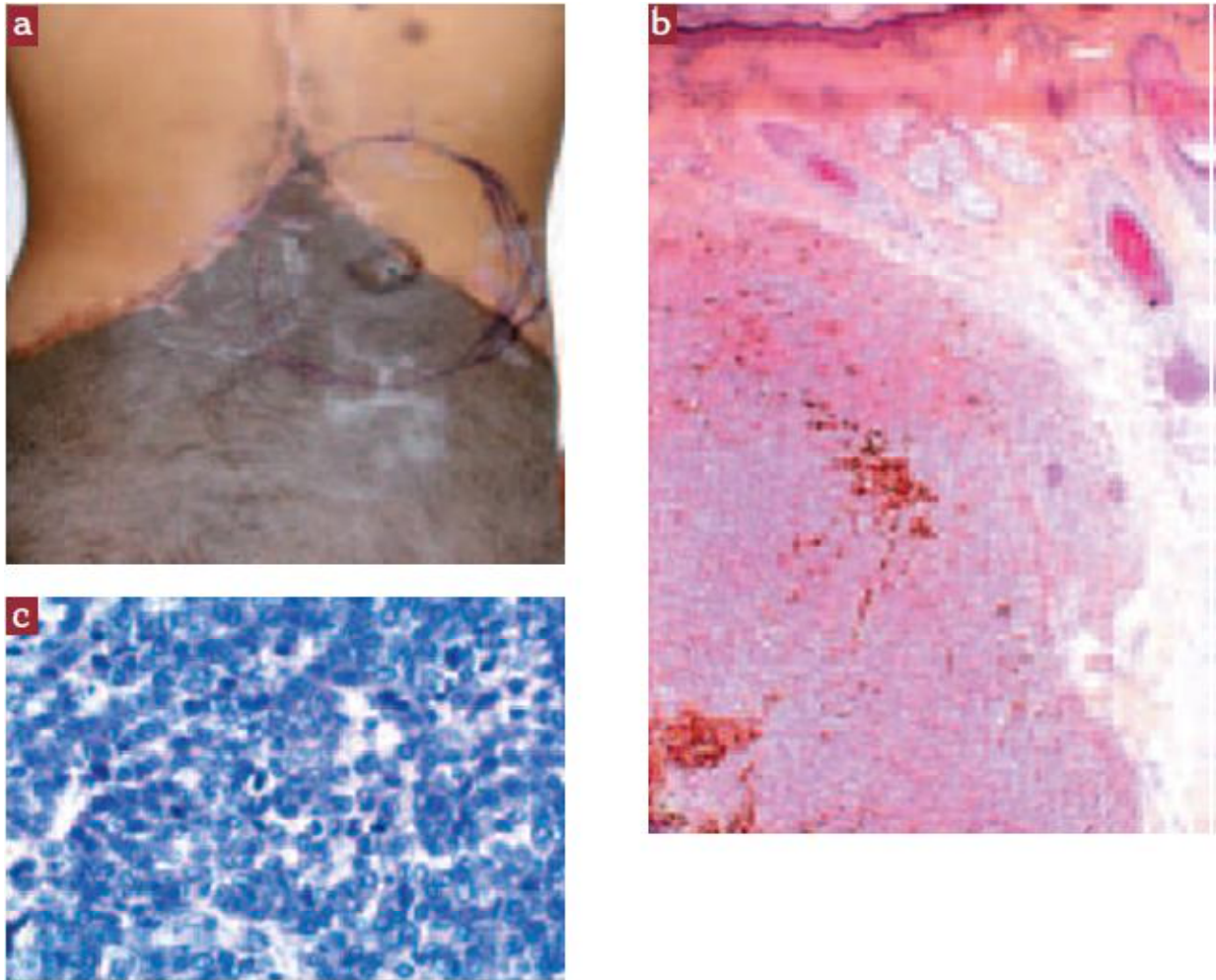


Figure 28 : Mélanome sur nævus congénital. (a) Nodule d'apparition récente sur un nævus congénital géant multiopéré ; (b) mélanome sur nævus congénital : énorme nodule profond se démarquant nettement du reste du nævus, constitué de grandes cellules fortement atypiques ($\times 4$) ; (c) mélanome sur nævus congénital : forme à petites cellules en nappes fortement mitotiques ($\times 10$).

D) Mélanome et naevus atypique :

Le naevus dysplasique décrit initialement dans les formes familiales, puis dans les formes sporadiques, a été le sujet de multiples controverses et le terme d'« atypique » ou « naevus de Clark » semble être actuellement le plus approprié. Les naevus atypiques sont généralement multiples, siègent volontiers sur le tronc et apparaissent pour la plupart entre 10 et 20 ans. Plus grands que les

naevus banals (> 6 mm), leurs bords sont irréguliers, mal définis, et leur couleur est inhomogène, pouvant aller du noir au rose en passant par le brun, voire le bleu. On y observe fréquemment un érythème qui s'efface à la vitropression. La survenue de naevus atypique peut être suspectée chez l'enfant dès l'âge de 5 ou 6 ans, dès lors qu'il existe de nombreux naevus d'apparence banale, notamment sur le cuir chevelu. Histologiquement, il s'agit d'un naevus jonctionnel avec une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse associée à des atypies nucléaires. Il se distingue donc des autres naevus par ses atypies architecturales et cytologiques et sa réaction stromale. L'existence de naevus atypique est corrélée à une augmentation du risque de mélanome ; ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de naevus atypique et/ou d'antécédents de mélanome familial ou personnel. En effet, le risque de développer une tumeur maligne pour des sujets ayant des naevus atypiques sans antécédents familiaux de mélanome est multiplié par 80. Si ces mêmes sujets ont en outre des antécédents familiaux de mélanome avec un parent du premier degré atteint, leur risque est alors multiplié par 100 à 400. Cependant, la transformation maligne ne survient pas uniquement sur un naevus atypique préexistant, le mélanome peut se développer de novo. Ainsi, l'exérèse prophylactique de tous les naevus cliniquement atypiques n'élimine pas chez ces sujets le risque de mélanome. Il est nécessaire de mettre en place une surveillance clinique et éventuellement dermatoscopique des naevus atypiques. Ces lésions ne seront excisées qu'en cas de suspicion de lésion maligne. La présence de naevus atypiques doit être considérée comme un facteur de risque de développer un mélanome sur l'ensemble du tégument et pas seulement à partir des naevus atypiques.

Diagnostic

Différentiel

Les diagnostics différentiels du mélanome varient selon la forme clinique du mélanome (à extension superficielle ou nodulaire, achromique) et selon sa localisation. Ils se posent avec des lésions pigmentées malignes ou bénignes, mélanocytaires ou non. Lorsque la lésion est mélanocytaire, il convient de déterminer sa bénignité sur des critères cliniques, dermatoscopiques et, au moindre doute, histologiques.

A) Kératose séborrhéique :

Les lésions sont souvent multiples, se situent sur les régions séborrhéiques du visage et du tronc et restent stables pendant une longue période. De couleur jaunâtre à leur début, elles peuvent devenir plus foncées, brunes ou franchement noires. Leur surface est verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques caractéristiques. Le diagnostic clinique différentiel avec le mélanome est habituellement facile, mais peut parfois se poser lorsque les lésions sont inflammatoires, traumatisées ou très noires. La dermatoscopie permet aisément le diagnostic.

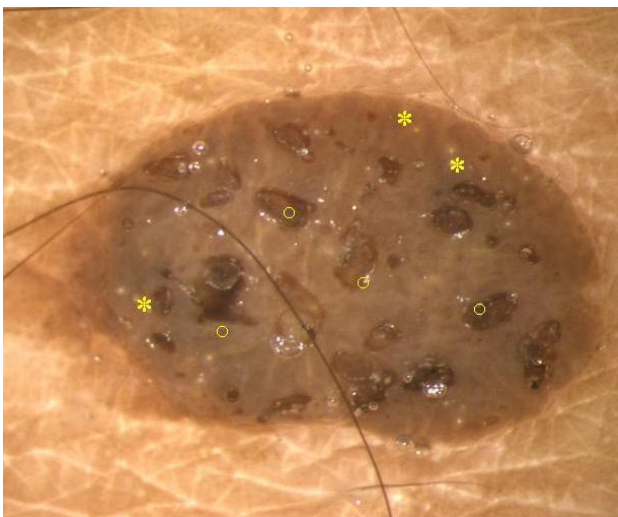


Figure 29 : kératose séborrhéique : vue dermatoscopique présence de milia et comédon.

B) Hémangiome :

Cette lésion peut ressembler à un mélanome lorsqu'elle prend une coloration bleue ou noire, essentiellement en cas d'irritation ou de thrombose. La dermatoscopie est souvent caractéristique.

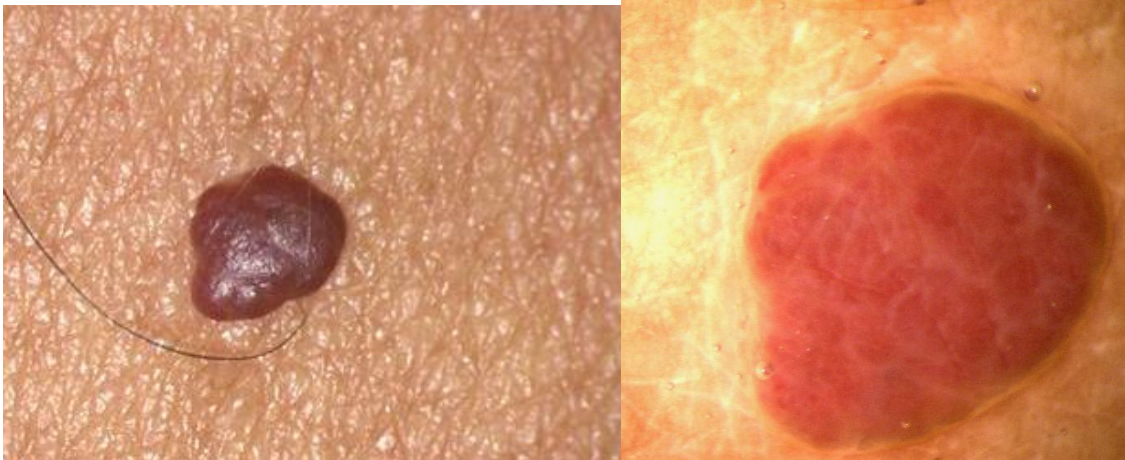


Figure 30 : Hémangiome : vue à l'œil (à gauche) vue dermatoscopique (à droite).

C) Hématome sous-unguéal :

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

D) Carcinome basocellulaire pigmenté :

Il peut poser un problème de diagnostic différentiel difficile avec le mélanome nodulaire ou avec le mélanome à extension superficielle. Outre sa coloration brune, bleue ou noire, cette lésion peut afficher certains critères cliniques de malignité étudiés pour le mélanome (asymétrie de la lésion, irrégularité des contours, grande taille, ulcération). La présence d'un bourrelet perlé permet en

général d'orienter le diagnostic. Dans le cas contraire, celui-ci se fera par l'examen histologique de la lésion.

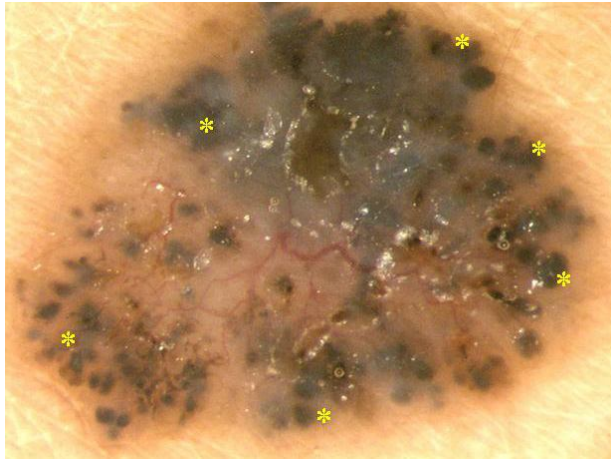


Figure31 : Carcinome basocellulaire : pigmentation en feuille d'érable avec présence de vaisseaux sanguins serpentinaux irréguliers.

E) Nævus mélanocytaire :

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

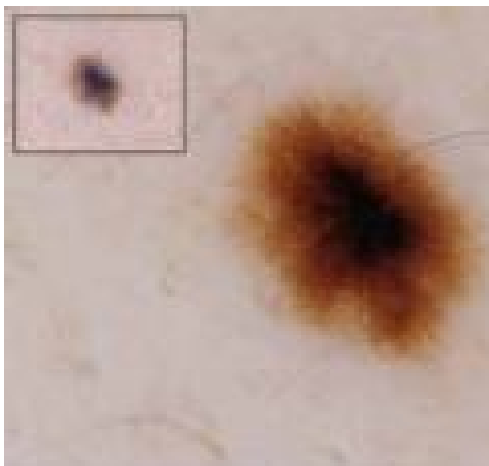


Figure 32 : Vue dermatoscopique d'un naevus mélanocytaire.

F) Nævus congénitaux :

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

Une exérèse préventive, précoce et complète des NCG est toujours préconisée tant que la reconstruction peut donner un meilleur résultat esthétique et fonctionnel comparé à la lésion initiale (figure 32). L'exérèse partielle dans certains cas délicats de reconstruction pourrait être acceptée sous couvert d'une surveillance dermatologique stricte et rapprochée.

La conduite thérapeutique doit être au final définie après discussion entre le chirurgien, le patient et sa famille(94).

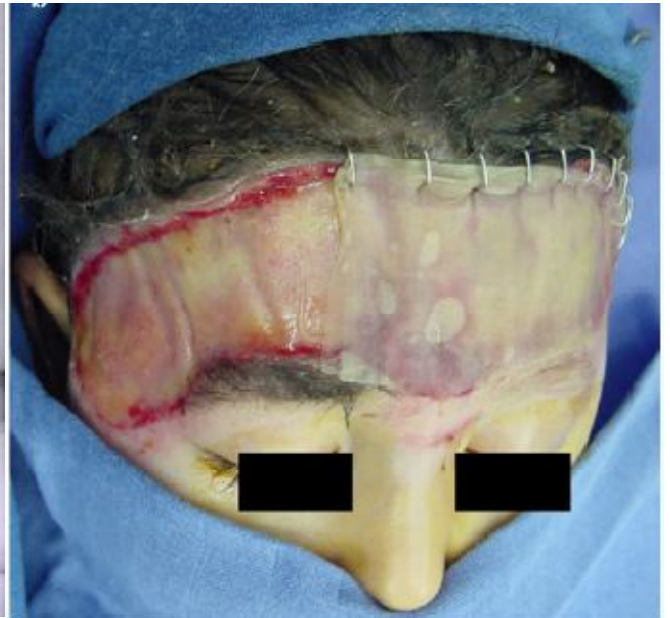


Figure 32 : Patient ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse avec greffe de peau pour un naevus congénital géant .

G) Nævus bleu :

C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds, sur les fesses ou dans la région sacrococcygienne. A l'examen histopathologique, deux types sont décrits : le nævus bleu commun, caractérisé par des mélanocytes dendritiques, chargés de fines granulations mélaniques, et le nævus bleu cellulaire composé, tout comme dans le type commun, de mélanocytes dendritiques, associés à des îlots de cellules fusiformes ou épithélioïdes, avec un cytoplasme pâle, abondant, habituellement discrètement pigmenté.

Qu'il s'agisse du nævus bleu de type commun ou de type cellulaire, il est également caractérisé par la présence d'abondants mélanophages, dispersés dans un tissu conjonctif densifié, fibrosé.

Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.



Figure33 : Naevus bleu présentation symétrique.

H) Nævus de Spitz :

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



Figure 34 : Nævus de spitz de l'oreille d'un jeune garçon.

I) Nævus atypique :

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

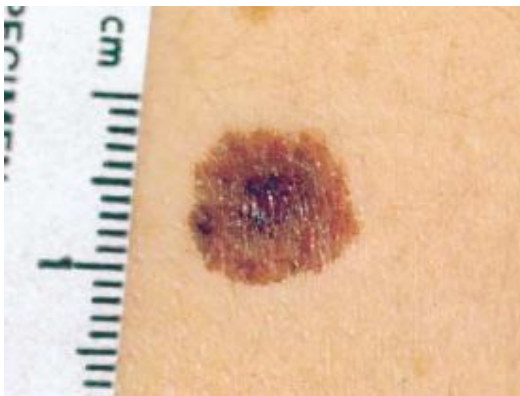


Figure 35 : Nævus atypique caractéristique avec une papule hyperpigmentée centrale, entourée par une macule hypopigmentée avec des bordures légèrement irrégulières.

K) Nævus spilus :

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



Figure 36 : Naevus spilus : Lésion maculaire légèrement brunâtre avec présence de petits naevus

L) Nævus de Sutton :

Le nævus de Sutton ou halo nævus est un nævus composé ou dermique bénin spontanément régressif (figure 37a,b,c,d) s'observant le plus souvent chez le sujet jeune, souvent chez le grand enfant et l'adolescent (figure 37). Le siège d'élection est le tronc. Il est le plus souvent unique mais peut parfois être multiple souvent alors de façon simultanée. Il s'agit d'une lésion de petite taille n'excédant pas 2 à 3 mm entourée d'un halo de vitiligo de taille variable. Certains diagnostics sont posés sur l'histologie sans qu'il y ait de halo dépigmenté visible cliniquement (93).

À l'histologie, la lésion est symétrique à limites latérales nettes. Le nævus est dissocié par un infiltrat inflammatoire dermique mononucléé dense, disposé en bande sous-épidermique comblant les papilles dermiques, d'allure pseudo-hématodermique. La limite inférieure est rectiligne. Il peut être jonctionnel ou dermique. Il n'y a pas d'artéfact de clivage, d'aspect pagétoïde, de cellules isolées dans l'épiderme. La population naevique intradermique est souvent masquée par l'infiltrat constitué par des lymphocytes T CD8+ et CD4+ en nombre à peu près identique mêlés à des macrophages [32]. Dans les zones régressives, souvent centrales, le nævus est remplacé par un tissu fibreux, œdémateux, riche en vaisseaux dilatés, comportant de rares mélanophages et un infiltrat lymphocytaire épars [33]. Le diagnostic peut être difficile en cas de régression totale du nævus et d'absence de thèques jonctionnelles. Il faut demander alors des coupes sériées à la recherche de foyers naeviques résiduels. Il peut en effet poser des problèmes avec un processus inflammatoire régressif ou, chez l'adulte essentiellement, avec un mélanome régressif(93).

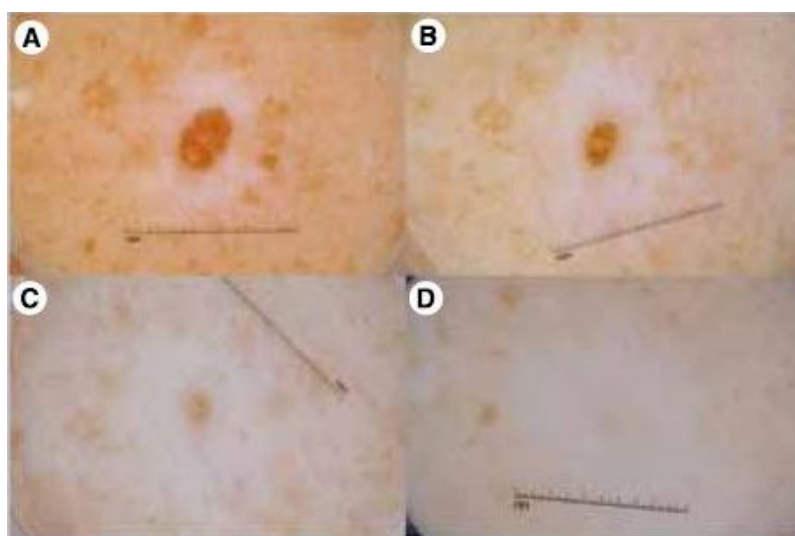


Figure 37 :Naevus de Sutton : globuleux entourés d'un halo de dépigmentation. Ce naevus est devenu plus petit au fil du temps et a finalement disparu au cours d'une période de 4 ans. La première image (A) a été obtenue au départ, la seconde image (B) à la 1-année de suivi, la troisième image (C) à la 3-année de suivi, et la dernière image (D) à la 4-année de suivi.

Bilan et

Classification

A) Bilan initial après le diagnostic :

Le bilan initial d'un mélanome comporte toujours un examen clinique complet et rigoureux de l'ensemble du tégument couplé à une palpation des aires ganglionnaires. L'objectif de cet examen est double :

- dépister la présence d'un deuxième mélanome puisque l'on sait que les sujets atteints d'un mélanome ont un risque de développer un deuxième mélanome qui reste significatif au-delà de 10 ans (95) et que la découverte de ce deuxième mélanome se fait de façon concomitante au premier ou dans l'année qui suit dans 19 à 39 % des cas ;
- déceler l'existence d'une extension déjà métastatique de la maladie (métastases cutanées ou ganglionnaires).

La place des explorations radiologiques fait l'objet de controverses et aucune étude n'a évalué correctement l'impact du bilan initial sur la survie des patients. Les SORS 2005 (96) ont établi les recommandations suivantes qui définissent une conduite à tenir différente selon le stade de la classification AJCC/UICC (Tableau p65) :

- pour les mélanomes de stade I AJCC aucun examen complémentaire n'est recommandé en plus de l'examen clinique ;
- pour les mélanomes de stade II et III de l'AJCC, une échographie «ganglionnaire» de la zone de drainage peut être réalisée. Cet examen serait plus sensible et plus spécifique que l'examen clinique pour la détection précoce des lésions ganglionnaires mais on ne sait pas s'il

détecte plus rapidement que l'examen clinique une extension ganglionnaire de la maladie. En raison de la facilité de leur réalisation, une échographie abdominale et une radiographie du thorax sont conseillées par certains pour les patients des stades IIA et IIB lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé ;

- pour les mélanomes de plus de 4 mm ulcérés (stade IIC), ou avec envahissement ganglionnaire (stades III AJCC), une échographie « ganglionnaire » de la zone de drainage et un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral peuvent être proposés(99).

B) Place du TEP-scanner :

1. TECHNIQUE :

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-scanner) est une technique d'imagerie d'utilisation récente qui repose sur l'utilisation d'un marqueur, le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué à l'aide d'un isotope radioactif (le ^{18}F). Ce marqueur entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules hypercataboliques en permettant leur visualisation. Les cellules qui présentent des troubles du métabolisme glucidique avec augmentation de la captation intracellulaire du glucose, ce qui est le cas des cellules tumorales, vont donc fixer de façon préférentielle ce capteur. L'intérêt de cette technique est qu'elle permet de réaliser une imagerie dite métabolique.

2. INTERET :

Dans le mélanome, les différentes études menées ont rapporté une sensibilité pour la détection des métastases viscérales de 72 à 100 % pour le TEP versus 55 à 57 % pour le scanner, avec une exactitude de 86 à 100 % (TEP) vs 56-70 % (scanner) et une spécificité de 56 à 95 % (TEP) vs 45 à 84 % (scanner). Les faibles valeurs de sensibilité étaient le plus souvent liées à la petite taille des lésions, et les faux positifs à l'existence de processus inflammatoires ou infectieux. Il est donc recommandé de respecter un délai de 4 semaines après une chirurgie afin de minimiser les faux positifs. Le TEP scanner n'a pas sa place dans la détection des micrométastases ganglionnaires puisque celles-ci se situent en deçà de la limite de détection de la technique (La taille minimale des lésions en dessous de laquelle la sensibilité de le TEP décroît est évaluée à 8mm (97,98)). Il constitue en revanche une option pour le bilan initial des patients à risque métastatique élevé (stade IIC et III AJCC). Son utilisation peut également s'avérer intéressante pour le diagnostic différentiel entre métastase ganglionnaire et lymphocèle postopératoire, en offrant en cas de négativité la possibilité de surseoir à une cytoponction ganglionnaire. Il peut enfin permettre de réaliser un « bilan d'opérabilité » pour une métastase présumée unique et de détecter certaines lésions qui auraient pu passer inaperçues au scanner.

3. LIMITES :

Son inconvénient est que toutes les cellules hypercataboliques et notamment les cellules inflammatoires peuvent être marquées, ce qui pose des problèmes de faux positifs. De plus, cette technique a un seuil de détection de l'ordre du centimètre et ne permet pas d'explorer le cerveau dont on connaît la forte consommation glucidique physiologique(99).

C) IRM corps entier avec séquence de diffusion :

1. Technique :

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) du corps entier est une technique beaucoup plus récente, qui permet également l'exploration de l'ensemble du corps en un seul temps. Elle bénéficie par ailleurs de nouveaux progrès, dont la séquence de diffusion.

L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) qui utilise les propriétés quantiques des noyaux atomiques pour la spectroscopie en analyse chimique.

La séquence de diffusion permet de calculer en chaque point de l'image la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau. Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, cette modalité d'imagerie permet d'obtenir indirectement la position, et l'orientation des structures fibreuses.

2. INTERET :

L'imagerie de diffusion permet une augmentation de la sensibilité de l'IRM. Cette augmentation de sensibilité, associée à une bonne spécificité, pourrait à l'avenir faire de l'IRM corps entier un examen de première ligne dans les bilans de mélanomes de stade III-IV, d'autant qu'elle est nettement moins onéreuse que la TEP (du simple au triple), qu'elle permet l'exploration de l'étage encéphalique et que son caractère non irradiant en fait une alternative à la TEP chez les sujets jeunes nécessitant un suivi régulier.

une récente étude a permis d'observer une supériorité de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion par rapport à la TEP-TDM dans la détection des métastases de mélanome avec une sensibilité (83 %) et une spécificité (96 %) supérieures à celles de la TEP-TDM (respectivement 74 % et 89 %). la séquence de diffusion a permis à l'IRM de détecter 20 % de métastases en plus (100) .

D) Classification :

Ainsi pour mieux formuler le pronostic, la recherche d'envahissement s'impose. A cet effet, les classifications suivantes sont utiles. Ce sont : La classification de Clark-Mihm, la classification de Breslow, ainsi que la classification TNM de l'AJCC

1. CLASSIFICATION DE CLARK- MIHM :

En 1969 CLARK a fait une classification histo-pronostique fondée sur 5 niveaux d'invasion :

Niveau 1 : mélanome intra épidermique, prolifération cantonnée à l'épiderme et à la gaine épithéliale des annexes

Niveau 2 : invasion d'une partie du derme papillaire

Niveau 3 : invasion de tout le derme papillaire, ne dépassant pas l'interface avec le derme réticulaire

Niveau 4 : invasion du derme réticulaire

Niveau 5 : invasion de l'hypoderme

2. CLASSIFICATION DE BRESLOW :

En 1970, BRESLOW a fourni un moyen d'évaluer le pronostic pour les tumeurs dont le niveau de Clark est difficile à déterminer.

L'épaisseur tumorale ou indice de Breslow est la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique standard de l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde).

Une tumeur dont l'épaisseur est inférieure à 0,75 mm à un bon pronostic.

Une tumeur dont l'épaisseur est supérieure à 3 mm est de mauvais pronostic.

L'indice de Breslow donne également une idée approximative de l'envahissement ganglionnaire. La biopsie doit être exceptionnelle et totale et des coupes sériées sont nécessaires. Cet examen à l'avantage d'être facile à réaliser et donne des résultats objectifs .

3. CLASSIFICATION TNM DE L'AJCC 7eme édition(101) :

La classification TNM de l'American joint committee of cancer basée sur l'extension de la tumeur primitive (T) l'atteinte ganglionnaire (N) et la présence de métastase a distance (M) est l'une des plus utilisées en littérature elle permet une classification normalisée pratique et reproductible permettant une évaluation de l'extension de la maladie avec pour but la formulation d'un pronostic précis et une meilleur codification des indications du traitement cette classification permet en outre de classer les patients en trois groupes distincts selon l'évolution de leur maladie :

Stade I-II : mélanome localisé

Stade III: mélanome localement avancé

Stade IV : mélanome métastatique

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

Classification N	Nombre et types de métastases	Taille des métastases
N0	0	NA
N1	- 1 ganglion	- a : micro métastase* -b : macro métastase**
N2	- 2-3 ganglions	- a : micro métastase - b : macro métastase -c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans atteinte ganglionnaire
N3	- ≥ 4 ganglions métastatiques - Combinaisons de métastases en transit ou satellites et de métastases ganglionnaires	

Classification M	Localisation des métastases	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase	NA
M1a	- Cutanée à distance -sous-cutanée -ganglionnaire	- normal
M1b	- Pulmonaire	- normale
M1c	- tout autre métastase viscérale ou à distance	- normal - élevé

micro métastases*= diagnostiquées par recherche du ganglion sentinelle ou après lymphadénectomie éleactive ;macro métastases**= définies comme des métastases ganglionnaires cliniquement détectables, confirmées par cytoponction ou lymphadénectomie ; LDH = sérum lactate déshydrogénase ; T = tumeur ; N = adénopathie ; M = métastase.

Groupes histo-pronostiques	Classification clinique*			Classification fondée sur la pathologie**		
	T	N	M	T	N	M
0	T in situ	N0	M0	T in situ	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III***	Tous les T	N≠N0	M0	T1-4A	N1a	M0
IIIA				T1-4A	N2a	M0
IIIB				T1-4B	N1a	M0
				T1-4B	N2a	M0
				T1-4A	N1b	M0
				T1-4A	N2b	M0
				T1-4A	N2c	M0
IIIC				T1-4B	N1b	M0
				T1-4B	N2b	M0
				T1-4B	N2c	M0
	Tous les T	N3	M0			
IV	Tous les T	Tous les N	Tous les M1	Tous les T	Tous les N	Tous les M1

*La classification clinique s'effectue après évaluation clinique ou radiologique des métastases.

**La classification pathologique s'effectue selon l'analyse ganglionnaire après recherche du ganglion sentinelle.

***III = il n'y a pas de sous-groupe pour le stade III de la classification clinique. Durant la dernière décennie cette classification a fait l'objet de plusieurs révisions objectivant l'évolution et l'acquisition de nouvelles informations dans ce domaine. Pour sa 7eme édition l'AJCC c'est basé sur les données de suivi recueilli auprès de 30946 patients de stade I, II, III et près de 7972 patients de stade IV dans 13 centres américains de traitement du cancer(102).

Modifications apportées lors de la 7 Emme révision (103) :

Concernant la tumeur primitive (pT) :

La principale modification concerne les mélanomes fins (pT1) pour lesquels l'évaluation du nombre de mitoses a remplacé le niveau de Clark. La présence d'au moins une mitose par mm² est un facteur pronostique défavorable et fait surclasser les pT1a en pT1b.

Concernant les ganglions lymphatiques régionaux (pN) :

Les deux principales modifications concernent :

- le seuil de détection des métastases ganglionnaires : tout envahissement métastatique quel que soit sa taille, détecté sur coloration standard HES et/ou en immunohistochimie, est pris en compte. Auparavant seuls les

envahissements de taille supérieure à 0,2mm étaient considérés comme métastase ;

- la notion de « métastase en transit » : ce terme regroupe les anciens nodules de perméation et les microsattellites. Une métastase en transit correspond à une lésion d'au moins 0,05mm séparée de la tumeur primitive par du derme normal (sans fibrose ni inflammation, sans stigmatte de cicatrice) et situées à plus de 0,3mm de la tumeur primitive. Elle est classée en « N2c ».

Concernant les métastases à distance (pM) :

Pas de modification notable dans le TNM 2009 concernant le «M».

En termes de stadification la définition du mélanome sans primitif cutané connu, révélé par des métastases ganglionnaires, cutanées ou sous-cutanées a été précisé : il est classé plutôt en stade III (M0) qu'en stade IV (M1).

Pronostic

La survie globale pour les patients pédiatriques atteints d'un mélanome semble être similaire à celle des adultes. Dans une étude comparative de 73 patients atteints de mélanome pédiatriques et 146 patients adultes à épaisseur similaire, la survie était similaire entre les deux groupes respectivement (91,3% et 86,2%) à 5 ans et (89,4% et 79,3%) à 10 ans, avec un suivi médian de 5,4 et 4,6 année(104). Il semble n'y avoir aucune différence de survie entre les patients pédiatriques de moins de 13 ans, comparativement à ceux de 13 à 20 ans Une autre étude de grande envergure avec un suivi plus court, se concentrant sur des patients présentant des ganglions sentinelles positifs, a révélé des différences de récurrence et de survie de manière significative en dépit d'une incidence plus élevée de positivité ganglionnaire chez les enfants.

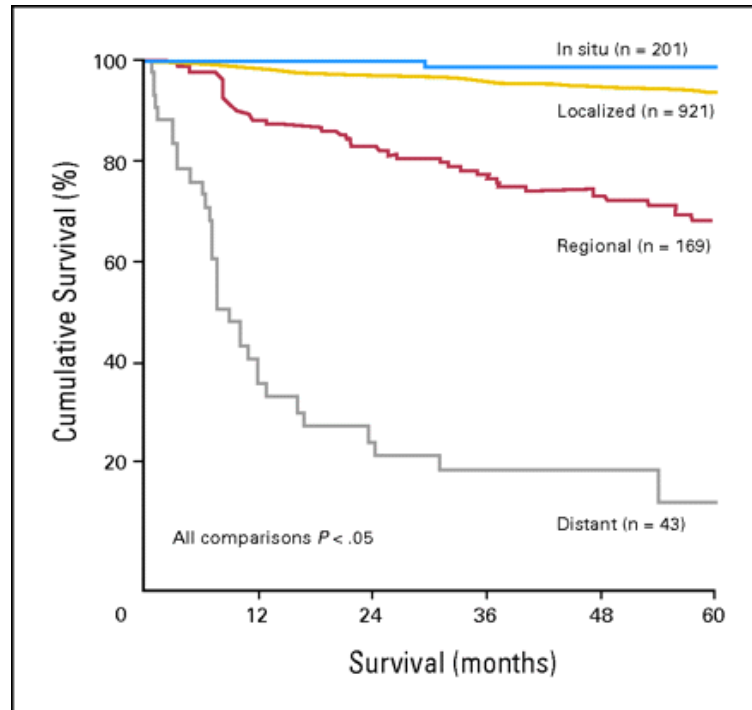


Figure 38 : Taux de survie chez les patients de 1à19ans selon l'extension du mélanome.

Roaten et AL ont rapporté une métastases de ganglions sentinelles dans 8 (40%) des 20 patients âgés de 12 à 20 ans par rapport avec 55 (18%) des 307 adultes avec une médiane de suivi de la 35 et 17 mois pour les groupes respectivement(105). Aucune récurrence n'a été notée chez les enfants à ganglions sentinelle, mais 14 (25%) des adultes ont récidivé pendant cette période et 5 (9,1%) sont décédés de la maladie.

Les facteurs de pronostic défavorable chez les enfants comprennent le sexe masculin (taux de mortalité sont 25% plus élevé que le sexe féminin (figure39))(8), la présence de métastases régionales ou à distance, l'histologie nodulaire, l'épaisseur élevée de la lésion primaire(figure40), la localisation au niveau de la tête, du visage, du cou, de l'œil, orbite, le système nerveux central, les organes génitaux, diagnostic à un âge précoce,un antécédent de cancer(106). Les plus jeunes enfants sont susceptibles d'avoir des caractéristiques de mauvais pronostic (métastases, lésion épaisse, histologie à haut risque, et histoire d antécédents de cancer)(107).

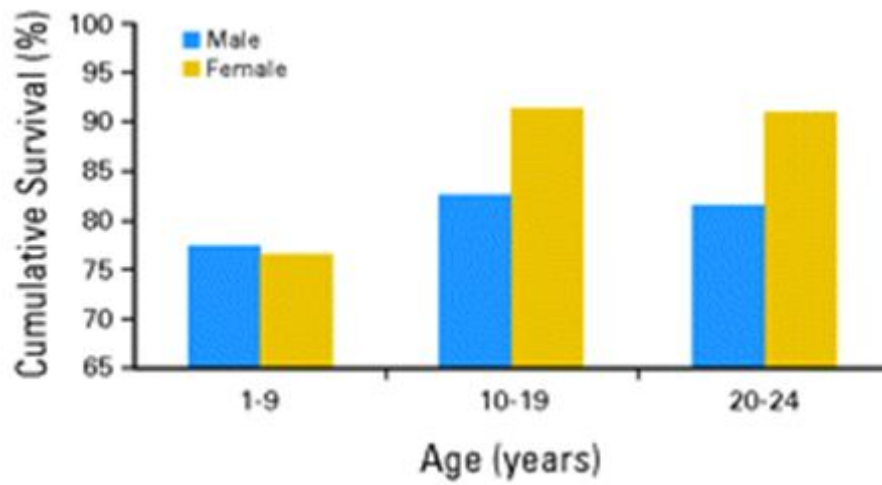


Figure 39 : Survie à 5ans des patients selon l'âge et le sexe

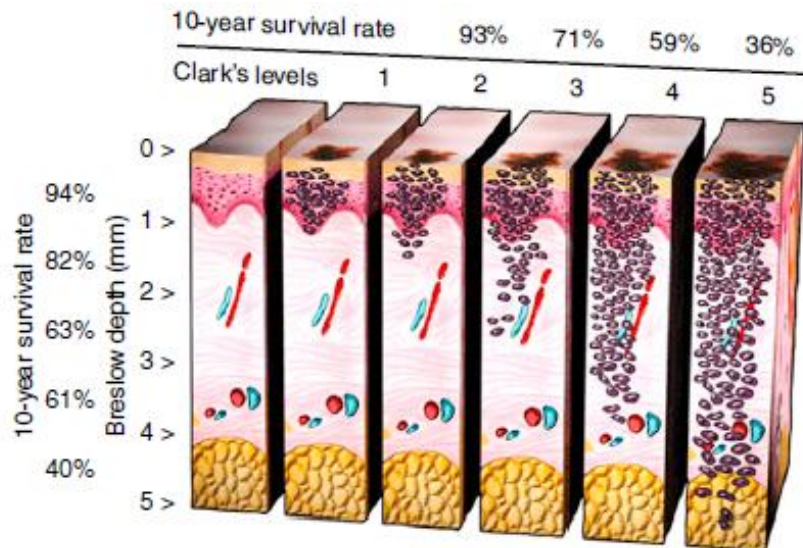


Figure 40 : Survie à 10ans selon l'indice de breslow et de clark

Dépistage et

Prévention

Le mélanome est une tumeur théoriquement idéale pour organiser une prévention. Celle-ci peut se faire à deux niveaux distincts : en tentant de modifier les comportements à risque, ce qui est l'objectif des campagnes de prévention primaire, et d'autre part par l'exérèse et le dépistage des lésions suspectes qui constituent la prévention secondaire.

A-Prévention primaire : campagnes de prévention

L'incidence du mélanome continue d'augmenter malgré des efforts de santé publique pour la sensibilisation aux mesures de photoprotection. Les enfants et les adolescents continuent d'attraper des coups de soleil : dans 1 grande étude de plus de 10000 adolescents blancs de 12 à 18 ans, la plupart des personnes interrogées (83 % [n8355]) ont rapporté avoir attrapé un coup de soleil au moins une fois et 36 % d'enfants ont rapporté 3 brûlures ou plus pendant l'été (108) précédent. Seulement un tiers des personnes interrogées ont rapporté l'utilisation de crème de soleil pendant l'été passé.

Lors d'enquêtes conduites entre 1998 et 2004(109), il a été noté une augmentation de la prévalence de coup de soleil et du nombre moyen de jours passés à la plage chez les adolescents 16 à 18 ans(110).

La prévention primaire a pour objectif de réduire l'incidence du mélanome en agissant sur les facteurs de risque « modifiables » c'est-à-dire les expositions solaires. Les campagnes ont pour but de modifier le comportement des populations vis-à-vis du soleil en leur donnant une information sur les risques liés à l'exposition solaire et sur les moyens de s'en protéger. On rappelle ainsi

l'importance de la photoprotection cutanée et oculaire chez l'enfant. Un enfant de moins de 24 mois ne doit jamais être exposé directement au soleil. Il convient impérativement d'éviter d'exposer les enfants entre 12 heures et 16 heures et d'assurer une bonne protection par le port de vêtements et accessoires adaptés à l'activité extérieure qu'ils pratiquent. Les PPS ne viennent qu'en complément de ces mesures, pour protéger les zones qui restent découvertes (ne pas oublier les lèvres). En Australie où ces campagnes de prévention sont déjà très implantées depuis les années 80 une baisse de l'incidence du mélanome chez l'enfant a été notée ; l'implication des campagnes de préventions dans cette baisse n'est pour l'instant pas encore prouvée mais fortement suspectée(111).

Le rôle des produits de protection solaire ou photo protecteurs externes (PPE) dans cette prévention est encore discuté puisqu'ils constituent un outil majoritairement utilisé par les populations désireuses de s'exposer malgré tout, mais pas toujours à bon escient. L'efficacité des PPE est conditionnée par un certain nombre de paramètres : la quantité appliquée (pour obtenir une efficacité égale à celle affichée sur l'étiquette il faut appliquer une quantité de 2 mg/cm²), l'homogénéité de l'application et l'adaptation du produit au phototype. Pour le choix du produit, il est souhaitable de privilégier les crèmes, qui ont une meilleure adhérence à la couche cornée, d'éviter les présentations en spray pour les produits composés de filtres minéraux — qui, par ailleurs, ne doivent pas être utilisés sur une peau lésée ou après un coup de soleil— et de ne pas utiliser de produits contenant de la benzophénone-3, Pour le choix de la classe, nous proposons d'utiliser pour l'enfant avant cinq à sept ans

systématiquement des PPS de très haute protection ; pour les enfants plus grands de se servir du tableau général de l'Afssaps en déplaçant l'entrée phototype d'une case vers les phototypes clairs (par exemple, considérer un phototype III comme un II)(112).en pratique on sait que la quantité appliquée est 4 à 5 fois inférieure, que les usagers oublient quasi systématiquement d'appliquer les PPE sur les tempes, oreilles, nuque, et face latérale du cou, et que le choix du produit est souvent inadapté. Il est donc nécessaire de trouver des moyens d'améliorer l'utilisation qualitative et quantitative des PPE par les populations. L'utilisation d'un label informatif plus explicite associé à l'indication de l'indice de protection solaire (SPF) et la réduction du coût de ces produits pourraient permettre d'améliorer leur utilisation.

En ce qui concerne le lien PPE-mélanome, certaines études ont suggéré un effet protecteur tandis que d'autres ont rapporté un accroissement du risque de mélanome chez les utilisateurs de PPE. Aucune des méta-analyses menées n'a permis de confirmer cette association [113, 114 et 115] et l'existence de facteurs confondants permet d'expliquer ces résultats contradictoires [116]. Le fait que les PPE pourraient être inducteurs de « surexpositions » est lui aussi discuté. Deux études prospectives randomisées ont en effet montré que l'utilisation de filtres à fort indice de protection tendait à augmenter la durée d'exposition [117et 118] ce qui n'a pas été confirmé par les études ultérieures [119].

B-Prévention secondaire : prise en charge des précurseurs

L'exérèse des grands nævus congénitaux constitue la base de la prévention secondaire. Actuellement seule l'exérèse des nævus de plus de 3 cm est recommandée, cependant l'intérêt de cette mesure est très réduit car peu de mélanomes sont issus de telles lésions, et les grands nævus qui sont le plus à risque de transformation sont le plus souvent inextirpables.

C-Prévention tertiaire : dépistage précoce des mélanomes

Un des outils permettant le dépistage précoce du mélanome repose sur la réalisation de campagnes de dépistage de masse qui peuvent être de deux types : campagnes de type stand sur les lieux publics ou « journée de dépistage annuelle ». Ces campagnes ont peu d'impact en termes de nombre de cancers dépistés mais ont l'avantage de médiatiser le mélanome. Un autre outil de dépistage précoce repose sur la réalisation de campagnes d'éducation au diagnostic précoce qui semblent plus efficaces mais sont beaucoup plus coûteuses. Leur objectif est d'éduquer le patient à l'auto surveillance et à la reconnaissance des lésions potentiellement suspectes car on sait que dans la majorité des cas c'est le patient, ou ses proches, et non le médecin qui découvrent le mélanome. Développer la capacité à l'auto détection de la population générale est le seul moyen de capturer précocement les mélanomes à croissance rapide responsables de l'essentiel de la mortalité(99).

D-Surveillance des sujets à risque : place de l'auto dépistage et de la photo surveillance

L'auto surveillance et l'éducation à la reconnaissance des lésions suspectes sont des outils adaptés à la population générale que l'on ne peut pas surveiller régulièrement. La prise en charge des sujets à risque implique en revanche une surveillance médicale régulière et répétée qui doit s'associer à l'auto surveillance. Cette surveillance clinique, pour s'avérer efficace, c'est-à-dire permettre de dépister précocement une tumeur débutante, doit être réalisée au moins trois fois par an. L'utilisation de photographies peut se révéler très utile chez les sujets porteurs d'un nombre élevé de nævus. Une expérience pilote est conduite en région Provence-Alpes-Côte d'Azur, où ces sujets se voient confier des posters de l'ensemble de leur peau, qui leur permettent de repérer rapidement tout changement. On remplace ainsi les visites annuelles systématiques, parfois en retard de plusieurs mois sur l'apparition d'un mélanome (avec des conséquences délétères pour des mélanomes à croissance rapide), par des visites à la demande motivées par une modification de nævus. L'avantage en efficience est évident puisqu'on remplace des visites systématiques chez le dermatologue par des visites justifiées. Le dermatologue peut alors jouer pleinement son rôle d'expert(99).

Traitement

A) But :

- Enlever la tumeur
- Eviter les métastases
- Prolonger la survie des malades

B) Au stade de la tumeur primitive :

1. Traitement chirurgical :



Figure 41 : Incision elliptique avec marge d'exérèse de 1cm pour une lésion de moins de 1mm d'épaisseur.

L'exérèse chirurgicale est essentielle puisqu'elle permet de faire le diagnostic et constitue le seul traitement potentiellement curatif du mélanome. Une fois

l'exérèse initiale réalisée, une reprise chirurgicale emportant des marges de sécurité doit être effectuée. Son intérêt est d'éliminer les micro métastases locales qui pourraient se propager par voie hématogène. Les marges chirurgicales sont définies selon l'épaisseur du mélanome qui représente le principal facteur pronostique. Les recommandations concernant la taille de ces marges d'exérèse qui ont été établies à partir des données des différents essais [120, 121, 122, 123, 124, 125 et 126] ont récemment été réactualisées lors des SORS 2005 [96]. Ces recommandations sont les suivantes :

- pour les mélanomes « in situ » : marges de 0,5 cm ;
- pour les mélanomes ≤ 1 mm : marges de 1 cm ;
- pour les mélanomes de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm : marges de 1 à 2 cm ;
- pour les mélanomes de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm : marges de 2 cm ;
- pour les mélanomes de Breslow supérieurs à 4 mm : marges de 2 à 3 cm.

Pour les mélanomes lentigineux (Dubreuilh), lorsque l'épaisseur faible, ce qui est le plus fréquent, ne justifie pas de marges importantes, une marge minimale de 1 cm reste recommandée puisque plusieurs études [127, 128, 129 et 130] ont conclu à l'insuffisance des marges de 5 mm habituellement recommandées pour les mélanomes in situ en raison du caractère mal limité et souvent multifocal des mélanomes lentigineux expliquant un risque majeur de récurrence. Lorsque cette marge de 1 cm ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles une marge réduite de 5 mm peut être acceptée sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (via l'utilisation de la chirurgie de Mohs ou de son équivalent). Le respect de

ces marges nécessite souvent l'amputation d'une phalange pour les mélanomes des extrémités. La reprise chirurgicale doit emporter tout l'hypoderme, l'exérèse de l'aponévrose est inutile puisqu'il a été montré que son ablation n'influçait pas le contrôle local ou la survie [131 et 132].

2. Recherche et analyse du ganglion sentinelle dans la prise en charge initiale :

Il a été démontré que le curage ganglionnaire systématique n'apportait aucun bénéfice en termes de survie globale alors que la morbidité qu'il engendre est non négligeable. D'autres techniques ont donc été développées avec pour objectif de permettre une détection des éventuelles métastases ganglionnaires infra cliniques tout en limitant la morbidité.

Technique :

La technique du ganglion sentinelle permet d'identifier le premier relais ganglionnaire drainant le territoire de la lésion primitive appelé « ganglion sentinelle » (GS) à l'aide de l'injection péri lésionnelle d'un colorant et d'un traceur radioactif. Le GS est ensuite prélevé et analysé à la recherche de micro métastases. Le ganglion doit être inclus en totalité après avoir été coupé en tranches de 3 à 5 mm, et l'immunohistochimie doit être utilisée sur au moins un niveau de coupe. Le protocole accepté par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) peut également être adopté (20 coupes réparties en six niveaux séparés de 50, 100, 150, 200, et 250 µm avec alternance de coloration hématoéosine [HE] et d'immunohistochimie).

Intérêt :

La biopsie du ganglion sentinelle fait actuellement l'objet de consensus pour l'évaluation du mélanome chez l'enfant. Plusieurs études ont démontré un taux plus élevé de GS positif chez l'enfant avec un taux variant de 25 à 60% selon les études pour des tumeurs d'épaisseur moyenne entre 1,65 et 4,17mm (133,134) ce phénomène pourrait être expliqué par l'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic souvent plus élevée que chez l'adulte. Cependant certaines études comparant l'incidence des GS positif chez l'enfant et l'adulte pour des tumeurs d'épaisseur égale ont permis d'observer un taux de positivité plus élevé chez l'enfant 44% \neq 23,9% pour l'adulte suggérant une prévalence plus importante de métastase ganglionnaire chez l'enfant(104) .

Si le bénéfice thérapeutique de cette technique est incertain et actuellement en cours d'évaluation, son intérêt pronostique est en revanche reconnu. Le taux de récurrence semble ainsi plus élevé en cas de GS positif (15,5 à 55 % en cas de sentinelle positif versus 6,1 à 41 % en cas de GS négatif) [135, 136, 137, 138,139 et 140]. Le statut du GS a également été identifié comme un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récurrence dans un certain nombre d'études [136, 137, 141, 142 et 143] avec un bénéfice pour les patients pour qui l'analyse histologique du GS s'était révélée négative y compris pour les mélanomes qui mesuraient plus de 4 mm de Breslow [139]. En ce qui concerne la prédiction de la survie globale, les données sont plus controversées. Plusieurs études font du statut du GS un facteur pronostique indépendant [135,

136, 143 et 144], mais seules quelques-unes retrouvent une survie globale plus élevée chez les patients dont le GS est négatif [136, 137, 143 et 145]. Le délai de fixation du traceur pourrait constituer un élément prédictif de la positivité du GS [146] avec pour les délais de fixation longs une très forte probabilité de négativité. Ces données, si elles étaient confirmées, pourraient permettre d'éviter aux patients un geste chirurgical. Le délai de fixation pourrait également constituer un facteur pronostique de survie.

Étant donné l'absence de données suffisantes concernant l'impact du GS sur la survie globale ou sans récurrence, et l'absence d'impact prouvé sur l'évolution de la maladie, l'exérèse du GS ne doit être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique.

En cas de positivité du GS, un curage ganglionnaire peut être proposé, sans toutefois qu'il soit possible en l'état des données de la littérature de justifier de sa pratique. Ce curage est cependant souvent négatif et on estime qu'un curage ganglionnaire réalisé dans les suites d'un GS positif ne permet de détecter des métastases supplémentaires que dans 16 à 28 % des cas [147, 148 et 149].

Indication :

Les indications de la BGS chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte (7):

- Présence d'ulcération pour les lésions d'épaisseur ≥ 1 mm
- lésion avec un Niveau de Clark de IV ou V
- présence d'une activité mitotique pour les lésions < 1 mm

La BGS peut aussi être proposée chez l'enfant en cas de doute diagnostique surtout avec les naevus de spitz atypique. Ainsi la mise en évidence de métastase ganglionnaires permettra de confirmer le diagnostic de mélanome.

Complications :

Bien que simple et peu invasive la biopsie du ganglion sentinelle peut dans 7% des cas donner lieu à des complications (sérome, lymphorrhée, infection avec retard de cicatrisation, thrombose veineuse profonde, névromes) (150).

3. Traitements adjuvants au stade initial :

De nombreux traitements ont été proposés afin de tenter d'améliorer le pronostic des patients à haut risque de récurrence (Breslow > 1,5 mm), une fois l'exérèse chirurgicale de leur mélanome effectuée. Certains traitements ont fait la preuve de leur inefficacité et ne doivent donc pas être proposés (BCG thérapie, IL2, lévamisole, chimiothérapie systémique, hormonothérapie, chimiothérapie sur membre isolé perfusé, radiothérapie).

L'immunothérapie a pour principe de tenter de stimuler les défenses immunitaires du sujet contre son mélanome. L'immunothérapie adjuvante par interféron qui utilise les propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives de l'interféron alpha est la thérapeutique la plus employée. Les procédures vaccinales utilisent l'injection au patient d'antigènes spécifiques du mélanome afin d'obtenir une réponse immunitaire spécifique et d'aboutir au rejet des cellules tumorales.

L'interféron-alpha2a dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour les patients dits « à haut risque de récurrence » c'est-à-dire les

patients atteints d'un mélanome de Breslow supérieur à 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée, et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a pu être mis en évidence mais un bénéfice en termes de survie sans récurrence a été rapporté [151].

En raison de l'absence de bénéfice en termes de survie globale, et de l'importance de ses effets secondaires, l'interféron ne doit être considéré que comme une thérapeutique optionnelle [96] (SORS 2005). Les recommandations pour les patients atteints de mélanome de plus de 1,5 mm de Breslow et/ou avec envahissement ganglionnaire histologique (micrométastase) sont donc l'abstention thérapeutique ou un traitement de 18 mois par interféron-alpha2a à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine en sous-cutané. La place du PEG-interféron (interféron pégylé « retard ») et l'intérêt d'un traitement plus prolongé sont en cours d'évaluation.

Procédures vaccinales : elles s'adressent aux patients à haut risque de récurrence de par leur Breslow ou de par l'occurrence d'une récurrence cutanée ou ganglionnaire de mélanome. Leur utilisation se fait actuellement dans un cadre exclusif de recherche. Le BCG, les vaccins mélaniques et le GMK (vaccin ganglioside GM2) qui ont été testés chez des patients de stade II et III en monothérapie, versus placebo ou versus chimiothérapie (dacarbazine [DTIC]) pour certains n'apportent aucun bénéfice en termes de survie (SORS 2005). Des protocoles de vaccination utilisant un vaccin ganglioside, le MAGE ou les cellules dendritiques sont en cours d'évaluation.

4. Cas particulier de la métastase ganglionnaire prévalente :

Chez certains patients, c'est l'analyse histologique d'une lésion ganglionnaire qui conduit à poser un diagnostic de mélanome ganglionnaire. On retrouve parfois a posteriori la lésion cutanée primitive, mais il arrive aussi qu'on n'identifie jamais le primitif. Il est possible qu'il existe des mélanomes primitivement ganglionnaires, puisqu'on y trouve des mélanocytes et des nævus. Ces mélanomes sont pris en charge comme des métastases ganglionnaires (cf. infra).

C) Au stade locorégional :



Figure42 : Métastases régionales du mélanome.

Un certain nombre de mélanomes récidivent de façon locorégionale sous forme de métastases cutanées ou sous-cutanées. Lorsque ces métastases restent confinées au territoire situé entre la tumeur primitive et le premier relais ganglionnaire, on parle de métastases en transit.

La chirurgie est efficace lorsque le nombre de lésions est limité.

La thermochimiothérapie régionale est une option thérapeutique pour le traitement des mélanomes des membres. Le principe est de perfuser le membre après l'avoir isolé du reste du corps, avec un agent cytotoxique à très forte concentration. La chimiothérapie utilisée est habituellement le melphalan mais d'autres drogues peuvent être utilisées. Cette technique peut permettre d'obtenir un bon contrôle local, son bénéfice en termes de survie n'est toutefois pas prouvé et sa morbidité est réelle. La thermochimiothérapie n'est pas utilisable en routine car elle nécessite des installations bien particulières, notamment des circuits d'épuration extracorporelle.

La chimiothérapie locale par miltéfosine (Miltex®) peut être efficace même si elle ne dispose pas de l'AMM dans cette indication. Il en est de même pour l'imiquimod (Aldara®).

D) Au stade de métastases ganglionnaires :

1. Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire reste le traitement de référence. La chirurgie doit compter au moins un curage de l'aire ganglionnaire atteinte mais il n'y a pas de consensus quant à la nécessité d'élargir le curage aux aires ganglionnaires adjacentes.

2. Traitement adjuvant après réalisation du curage ganglionnaire :

Le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité est l'interféron-alpha2b à fortes doses administré selon le protocole Kirkwood : 20 millions d'UI/m² par

voie intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, puis 10 millions d'UI/m² 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 48 semaines. Il a été démontré que ce traitement apporte un bénéfice en termes de survie sans récurrence [152]. Les données concernant l'amélioration de la survie globale sont plus controversées. Les effets secondaires sont moins importants chez l'enfant essentiellement hématologique à type de neutropénie. Il n'existe pas d'indication à un traitement adjuvant par radiothérapie ou chimiothérapie dans le traitement du mélanome après curage ganglionnaire. La place des procédures vaccinales reste à être validée (cf. supra).

3. Radiothérapie :

Elle peut être proposée à titre palliatif lorsque les lésions ganglionnaires sont inaccessibles à la chirurgie ou que la précarité de l'état général rend le patient inopérable.

E) Au stade de métastases viscérales :

Le traitement reste quasi exclusivement palliatif à ce stade, sauf en cas de lésion viscérale unique où des survies prolongées peuvent être observées.

1. Chirurgie :

Elle peut être proposée en cas de lésion viscérale unique. Des survies à 5 ans de l'ordre de 20 % après exérèse de métastases pulmonaires et de 28-41 % après exérèse de métastases gastro-intestinales ont été rapportées.

2. Radiothérapie :

Elle peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables, ou des métastases cérébrales multiples (radiothérapie pancérébrale).

La radiothérapie stéréotaxique (Gamma-Knife) est une technique de radiothérapie permettant de traiter de façon focalisée après repérage stéréotaxique des lésions cérébrales sans effraction de la boîte crânienne. Cette technique peut être proposée aux patients porteurs d'une métastase cérébrale unique en lieu et place de la chirurgie. Les taux de contrôle local obtenus sont proches de ceux des séries chirurgicales mais ce traitement a l'avantage d'être bref, réalisable au cours d'une courte hospitalisation et le taux de complication est faible. Ce traitement peut également être proposé à titre palliatif pour le traitement des métastases cérébrales multiples (en général maximum de 3 ou 4 lésions de moins de 3 cm de diamètre) [153].

3. Chimiothérapies :

La chimiothérapie de référence reste la dacarbazine (Déticène®) qui est un analogue des bases puriques se comportant comme un agent alkylant après activation hépatique. Les taux de réponse rapportés sont de 15 à 23 % [154], avec un taux de réponse complète de seulement 5 %. Les schémas d'administration varient selon les équipes avec des doses de 700 à 1000 mg/m² administrées sur 1 à 5 jours tous les 21 à 28 jours. Les métastases répondant le

mieux à la dacarbazine sont les métastases cutanées, ganglionnaires et pulmonaires.

-Le temozolomide (Temodal®), autre agent alkylant, offre l'avantage d'un passage de la barrière hémato-méningée et d'une administration orale avec une efficacité identique à celle de la dacarbazine. Le schéma d'administration est le suivant : 200 mg/m² de j1 à j5 tous les 28 jours [155]. Cette molécule ne dispose toutefois pas de l'AMM en France dans le mélanome.

-La fotémustine (Muphoran®) reste la chimiothérapie de référence des métastases cérébrales car elle franchit la barrière hémato-méningée. Les taux de réponse obtenus sont de l'ordre de 25 %. Le schéma d'utilisation habituel repose sur l'administration de 100 mg de fotémustine/m² à j1, j8, j15, j50, puis tous les 21 jours. Des schémas différents peuvent être utilisés pour limiter l'hématotoxicité.

-Les nitroso-urées (BCNU, CCNU), les alcaloïdes de la pervenche (vindésine) et le cisplatine sont également utilisés en monochimiothérapie avec des taux de réponse de l'ordre de 10 % à 20 %.

-L'utilisation de polychimiothérapies et poly-immuno-chimiothérapies a été proposée sur de petites séries de patients. Les taux de réponse étaient au-delà de 50 % au prix d'une toxicité très importante, et avec une durée de réponse brève de l'ordre de 2 à 6 mois. Ces traitements ne sont pas employés en pratique.

4. Immunomodulateurs :

L'interféron-alpha2 ne dispose plus de l'AMM dans l'indication mélanome métastatique bien que des taux de réponse de l'ordre de 15 % aient été rapportés dans la littérature.

L'IL2 peut être utilisée en monothérapie ou en association avec des taux de réponse de l'ordre de 15 à 25 % dont 5 % de réponses complètes. Ce traitement n'est pas utilisé en routine.

F) Traitements en cours d'évaluation :

Ces traitements ne sont pratiqués que dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Leur principe est de stimuler les défenses antitumorales du patient contre son mélanome.

1. Vaccination antitumorale :

Le principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome qui peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire (tyrosinase, gp100n, Melana/MART-1, gp75), ou des antigènes spécifiques de tumeur (Mage-1 à -3, Bage, Gage 1 et 2, Muc-1, Rage-1, NA-17), puis de les réinjecter aux malades afin d'induire une réponse immunitaire spécifique aboutissant au rejet des cellules tumorales. Ces vaccinations peuvent avoir pour cible d'une part les lymphocytes T cytotoxiques CD8 et les cellules natural killer (NK) dans le but d'exercer une activité tumorale directe et d'autre part les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages ou cellules dendritiques) capables de

stimuler les lymphocytes T CD8 via l'activation des CD4. L'utilisation des vaccinations peut se faire en monothérapie ou en combinaison à d'autres traitements immunomodulateurs (IFN, IL2, anti-CTLA4, GM-CSF). On distingue actuellement trois grands types de vaccins.

-Vaccins de première génération : il s'agit des vaccins multi antigènes constitués par un broyat de cellules irradiées injectés au patient par voie sous-cutanée ou intramusculaire après ajout éventuel d'un adjuvant immunitaire et des vaccins « gangliosidiques » qui ont la particularité d'impliquer une immunité humorale. Ils n'ont pas montré d'efficacité majeure au stade métastatique.

-Vaccins de deuxième génération : antigènes spécifiques et par conséquent HLA restreints et réservés aux patients dont la tumeur exprime l'antigène cible du peptide que l'on souhaite injecter. Les peptides utilisés ont essentiellement été les peptides Mage-3, Mage-1, Melana/MART, NA-17 et tyrosinase.

-Vaccins de troisième génération : utilisant des cellules dendritiques isolées du sang du malade et cultivées en présence d'un peptide du mélanome qu'elles internalisent, ou des cellules tumorales transfectées par des cytokines, du GM-CSF, ou des Ag HLA de classe I ou II, pour les rendre plus vulnérables aux lymphocytes T CD8.

2. Modificateurs de chimiorésistance :

La protéine MGMT est une protéine de réparation de l'ADN dont le rôle dans la chimiorésistance au témozolomide est établi. Deux molécules (le lomequatrib et le benzyguanine) agissant comme des pseudosubstrats de MGMT ont été

développées et font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques. De la même manière, des agents inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase, elle aussi impliquée dans la chimiorésistance au témozolomide, sont en cours d'évaluation [156].

3. Inhibiteur de BRAF :

Les RAF kinases agissent dans la voie de signalisation RASRAF. À l'état normal, elles transmettent un signal de division cellulaire, à partir de récepteurs de facteurs de croissance activés, localisés à la surface cellulaire, afin d'en contrôler la prolifération, la différenciation et la survie.

Une mutation de B-RAF est retrouvée dans environ 40 à 60 % des mélanomes. Il s'agit dans 90 % des cas de la mutation V600E. D'autres mutations sont connues (V600K et V600R).

Cette mutation aboutie à une activation permanente de la voie des mitogen-activated protein (MAP) kinases(157).

Il a été démontré que les inhibiteurs de BRAF étaient capables d'arrêter la croissance tumorale et de promouvoir l'apoptose. Le dabrafenib, inhibiteur de BRAF a donné des résultats encourageants en augmentant la durée de survie sans progression de la tumeur(158).

4. Anti-CTLA-4 :

Le CTLA-4 est un homologue du CD28, exprimé à la surface de lymphocytes T activés capable de réduire l'activation de ces derniers. L'utilisation d'anticorps anti-CTLA-4 est destinée à bloquer ce mécanisme immunologique qui semble

impliqué dans l'immunosuppression T induite par la tumeur et à promouvoir la réponse immunitaire T dépendante. Deux molécules sont actuellement disponibles : l'anticorps MDX-010 et le CP-675,206. Ces molécules sont actuellement testées en monothérapie, en association à des procédures vaccinales, ou en association à une chimiothérapie (DTIC). Leurs effets secondaires qui incluent des troubles digestifs et cutanés ainsi que des manifestations dysimmunitaires sont importants.

5. Agents proapoptotiques :

L'anticorps anti-Bcl-2 (oblimersen) est un anticorps antisens dirigé contre les six premiers codons de l'ARNm de Bcl-2 destiné à lutter contre la résistance du mélanome à l'apoptose. Versus chimiothérapie (DTIC), un bénéfice a pu être établi en termes de survie sans progression [156]. Son utilisation en association à une chimiothérapie (DTIC) semblerait allonger la survie globale de certains patients [156].

Un anticorps monoclonal antisens dirigé contre XIAP, une protéine inhibitrice de l'apoptose, ainsi qu'un inhibiteur du protéasome, le bortezomib (Velcade®), qui agit via l'induction de l'apoptose et une réduction de l'angiogénèse sont en cours d'évaluation.

6. Agents antiangiogéniques :

-Thalidomide : une tendance à l'amélioration des taux de réponse et de survie globale a été rapportée lors de l'adjonction de thalidomide au témozolomide

versus une monothérapie par témozolomide ou versus l'association témozolomide-IFN [159 et 160].

-Lenalidomide : cet analogue de la thalidomide, qui a été testé en monothérapie versus placebo en deuxième ligne chez des patients métastatiques, n'a pas fait la preuve de son efficacité. Son utilisation en association au temozolomide en première ligne est en cours d'évaluation [98].

-Anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine $\alpha V3\beta$ (MEDI-522) : une étude randomisée de phase II comparant une association DTIC+MEDI-522 au DTIC a été réalisée, les résultats ne sont pas publiés à ce jour.

-Semaxanib : cet inhibiteur sélectif du récepteur VEGF-2 et du récepteur tyrosine kinase kit a été testé en phase II chez 31 patients métastatiques avec une réponse partielle chez deux patients [161].

-Bevacizumab : cet anticorps monoclonal anti-VEGF a montré une efficacité en association à la chimiothérapie dans les cancers colorectaux évolués. Il est actuellement en cours d'évaluation dans le mélanome.

Suivi de
la maladie

La surveillance des patients atteints d'un mélanome doit avoir trois objectifs : d'une part la détection précoce d'un deuxième mélanome (cf. supra), d'autre part la détection elle aussi précoce de récurrences, enfin l'éducation, l'entretien de la vigilance sur le long terme et la sécurisation psychologique du patient.

Cette surveillance doit reposer sur un examen clinique régulier de l'ensemble du tégument et des aires ganglionnaires qui doit être réalisé par le médecin mais aussi par le patient lui-même (autodépistage) couplé à des explorations radiologiques, bien qu'il ne soit pas démontré que l'utilisation d'examen paracliniques permette d'améliorer la survie (mais comment annoncer à un patient qu'il existe un risque métastatique sans proposer de suivi radiologique?).

D'après les SORS 2005 [96], qui représentent le point de vue actuel de la communauté française, le suivi conseillé est le suivant :

- pour les mélanomes de stade I à faible risque de récurrence : surveillance clinique bisannuelle pendant les 5 premières années puis annuelle « à vie ». Aucun examen complémentaire n'est indiqué en dehors de signes d'appel ;
- pour les patients de stade IIA et IIB : examen clinique trimestriel les 5 premières années puis annuel éventuellement couplé à une échographie de la zone ganglionnaire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années. Aucun autre examen n'est indiqué en dehors de signes d'appel ;
- les mélanomes de stade IIC et III bénéficient du même rythme de surveillance clinique couplé éventuellement à une échographie de la zone ganglionnaire de drainage réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années avec la

possibilité d'utiliser de façon optionnelle des examens d'imagerie complémentaire (TEP-scanner, TDM, ...) tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.

Conclusion

Les mélanomes chez l'enfant sont rares, cependant leur incidence est en constante augmentation, ceci ayant pour origine une mutation ou une altération du matériel génétique des mélanocytes.

Plusieurs facteurs de risque lui ont été reconnus :

- Exposition solaire
- Xéroderma pigmentosum
- Immunodépression
- Phototype clair
- Nombre élevé de naevus
- Prédisposition génétique

Le diagnostic du mélanome chez l'enfant repose sur les éléments suivants: l'anamnèse (âge évolution), la clinique (caractéristiques de la lésion) et enfin l'anatomo-pathologie.

Le traitement des mélanomes chez l'enfant au stade précoce repose sur l'exérèse chirurgicale avec de bons résultats ainsi que sur le traitement par interféron pour les patients à haut risque de récurrence.

Au stade métastatique, les ressources thérapeutiques restent limitées, l'utilisation de la vaccination et d'inhibiteur de gènes mutants (BRAF) constituent les perspectives d'avenir les plus prometteuses.

Le pronostic dépend essentiellement de l'épaisseur de la tumeur et la présence de métastase au moment du diagnostic.

La prévention primaire s'appuie sur les mesures de photoprotection solaire seul facteur de risque modifiable, la prévention secondaire a pour but la détection et le traitement des lésions malignes à un stade précoce grâce à l'utilisation de la dermatoscopie et l'amélioration de l'accès aux praticiens, en effet 50% des cas souffrent d'un retard diagnostique et seul 2% des biopsies se révèlent positives(162).

Résumés

RESUME

TITRE : Les mélanomes chez l'enfant.

AUTEUR : EL BACHA HICHAM

Mots clés : mélanome, enfant, étiopathogénie, diagnostic, traitement.

Le mélanome chez l'enfant est une pathologie rare qui constitue 1 à 3% de l'ensemble des tumeurs malignes de ce groupe d'âge. Il se caractérise par son agressivité et son pouvoir métastatique.

Le mélanome chez le jeune enfant présente un taux plus important de lésions atypiques, de mélanomes achromiques et ne répond pas aux mêmes critères diagnostiques que chez l'adulte. Suspecté devant l'apparition ou la transformation d'une lésion préexistante le diagnostic se fait par un examen anatomo-pathologique de la lésion après biopsie.

Encore mal connu des praticiens du fait de sa rareté et de ses atypies, et souvent confondu avec un naevus de spitz (tumeur bénigne qui présente quelques caractéristiques similaires), le mélanome chez l'enfant souffre d'un retard diagnostic qui hypothèque souvent le pronostic vital.

Si au stade localisé l'exérèse chirurgicale de la lésion est suffisante et permet d'obtenir un bon résultat, au stade métastatique les ressources thérapeutiques restent limitées et relèvent plus du palliatif que du curatif.

Le pronostic du mélanome chez l'enfant peut être amélioré par la prise en charge précoce des lésions suspectes, la surveillance et la sensibilisation des patients à risque.

SUMMARY

TITLE: Pediatric melanoma.

AUTHOR: EL BACHA HICHAM

Keywords: pediatric melanoma, etiopathogenesis, diagnosis, treatment.

The melanoma in children is a rare pathology which constitutes 1 in 3 % of all the malignant tumors of this group of age .It is characterized by its aggressiveness and its metastatic power.

Melanoma in children presents certain peculiarities indeed with a more important rate of atypical lesion and amelanotic melanoma, the melanoma at the young child does not answer to the same criteria of diagnostic than the adult . Suspected by the physical examination in front of the appearance or the transformation of a pre-existent lesion, the diagnostic is made by pathological examination of the lesion after biopsy.

Still badly known by the practitioners because of its rarity and of its atypias and often confused with a naevus of spitz (benign tumor which presents some similar characteristics) the melanoma in children suffers from delay diagnosis which often mortgages the prognosis for survival.

If at the localized stage the surgical excision of the lesion is sufficient to make a good prognosis at the metastatic stage the therapeutics resources remain limited and find more from the palliative than from the curative.

The improvement of prognosis of pediatric melanoma depends essentially on an earlier diagnostic , sensitization and monitoring risk patients.

ملخص

عنوان: الاورام الملانية لذا الطفل.

الكاتب:الباشا هشام.

كلمات البحث: الورم الملاني، الطفل، أسباب المرض، التشخيص، العلاج.

الورم الملاني عند الطفل داء نادر يمثل نسب % 1 إلا % 3 من مجموع الأورام الخبيثة عند الأطفال، و يتميز هذا الورم بقدرته العالية علا الإنتشار في الجسم.

يتميز الورم الملاني عند الطفل ببعض الخصوصيات منها نسب أعلا من الأورام الغير النمطية و الاورام العديمة الميلانين تجعله يخضع إلى معايير تشخيص مختلفة. إذا كان الفحص السريري أمام ظهور أو تغير خاصيات شامة يمكن من طرح التساؤل فإن التشخيص يأتي بعد نتائج التشريح الدقيق للنسيج بعد استئصاله.

بسبب ندرته، شكله الغير النمطي و تشابهه مع ورم سبيترز(وحمة حميدة التي لديها بعض سماته)يبقى الورم الملاني غير مألوف لذا مهنيي الصحة مما يؤدي عادة إلى تأخر في التشخيص و تخفيض أمد حياة المريض.

إذا كانت الجراحة كافية في المراحل الأولى للحصول على نتائج مرضية فعند امتداد المرض تبقى وسائل العلاج المتوفرة ذو فعالية محدودة.

يعتمد تحسين مأل الورم الملاني عند الأطفال أساسا على التشخيص المبكر ، التحسيس و المراقبة المستمرة للأشخاص ذو الاهلية للمرض.

Bibliographie

- 1-Cummins, D.L., Cummins, J.M., Pantle, H., Silverman, M.A., Leonard, A.L., and Chanmugam, A. 2006. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 81(4): 500-507.
2. Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol*. 2007;16(3):215-220. Epub 2007 Oct 31.
3. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-432.
4. Fisher DE, Medrano EE, McMahon M, et al. Meeting report: fourth international congress of the Society for Melanoma Research. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21(1):15-26.
5. factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4735-4741.
6. S trouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4735–4741.
7. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer*. 2003;39(18):2651-2661.

8. Lewis KG. Trends in pediatric melanoma mortality in the United States, 1968 through 2004. *Dermatol Surg.* 2008;34(2):152-159. Epub 2007 Dec 17.
9. Pappo A, Ries L, Herzog C, et al. Malignant melanoma in the first three decades of life: a report from the U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S July 15 suppl):7557. Abstract.
10. Lange JR, Palis BE, Chang DC, et al. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1363-1368
11. Julie R. Lange, Bryan E. Palis, David C. Chang, Seng-Jaw Soong, and Charles M. Balch Melanoma in Children and Teenagers: An Analysis of Patients From the National Cancer Data Base *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* april 10 2007 volume 25 number 11
12. Andral G. Mélanose. In: *Précis d'anatomie pathologique*. Paris: Gabon; 1829.
13. Sarah J. Hill, Keith A. Delman. Pediatric melanomas and the atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *The American Journal of Surgery* 2011.
14. Alain Ramé, Sylvie Thérond, *Anatomie et Physiologie*, ed Elsevier Masson, 2007, Chapitre 5, p92

15. Lin, J.Y. and Fisher, D.E. 2007. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445(7130): 843-850
16. Moase, C.E. and Trasler, D.G. 1992. Splotch locus mouse mutants: models for neural tube defects and Waardenburg syndrome type I in humans. *J Med Genet* 29(3): 145-151.
17. Tachibana, M., Kobayashi, Y., and Matsushima, Y. 2003. Mouse models for four types of Waardenburg syndrome. *Pigment Cell Res* 16(5): 448-454.
18. Lister, J.A., Robertson, C.P., Lepage, T., Johnson, S.L., and Raible, D.W. 1999. Nacre encodes a zebrafish microphthalmia-related protein that regulates neural crest-derived pigment cell fate. *Development* 126(17): 3757-3767.
19. Larue, L., Kumasaka, M., and Goding, C.R. 2003. Beta-catenin in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Res* 16(3): 312-317.
20. Thomas, A.J. and Erickson, C.A. 2008. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. *Pigment Cell Melanoma Res* 21(6): 598-610.
21. White, R.M. and Zon, L.I. 2008. Melanocytes in development, regeneration, and cancer. *Cell Stem Cell* 3(3): 242-252.

22. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004;84:1155–228.
23. Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1087–92.
24. Tsatmali M, Ancans J, Yukiatake J, Thody AJ. Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res* 2000; 13(suppl8):125–9.
25. Passeron T, Bahadoran P, Bertolotto C, Chiaverini C, Busca R, Valony G, et al. Cyclic AMP promotes a peripheral distribution of melanosomes and stimulates melanophilin/Slac2-a and actin association. *FASEB J* 2004; 18:989-91.
26. Virag L, Szabo E, Bakondi E, Bai P, Gergely P, Hunyadi J, et al. Nitric oxide-peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway in the skin. *Exp Dermatol* 2002;11:189–202.
27. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel- Malek ZA, Kubo T, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004;165:275–85.

28. T. Passeron , R. Ballotti , J.-P. Ortonne . Mélanogenèse. EMC-Dermatologie Cosmétologie 2 (2005) 204–216
29. Gray-Schopfer, V., Wellbrock, C., and Marais, R. 2007. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 445(7130): 851-857.
30. Clark, W.H., Jr., Elder, D.E., Guerry, D.t., Braitman, L.E., Trock, B.J., Schultz, D., Synnestvedt, M., and Halpern, A.C. 1989. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81(24): 1893-1904.
31. Bennett, D.C. 2008. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? *Pigment Cell Melanoma Res* 21(1): 27-38.
32. Gray-Schopfer, V.C., Cheong, S.C., Chong, H., Chow, J., Moss, T., Abdel Malek, Z.A., Marais, R., Wynford-Thomas, D., and Bennett, D.C. 2006. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? *Br J Cancer* 95(4): 496-505.
33. Larue, L., Luciani, F., Kumasaka, M., Champeval, D., Demirkan, N., Bonaventure, J., and Delmas, V. 2009. Bypassing melanocyte senescence by beta-catenin: A novel way to promote melanoma. *Pathol Biol (Paris)*.
34. Brooks, S.A., Lomax-Browne, H.J., Carter, T.M., Kinch, C.E., and Hall, D.M. 2009. Molecular interactions in cancer cell metastasis. *Acta Histochem*.

35. Béatrice CABOS-SIGUIER. Etude de deux facteurs de transcription impliqués dans le développement des mélanomes et la formation de métastases : N Oct-3 et HIF-2a. Caractérisation structurale, recherche de partenaires et étude de leur interaction avec l'ADN ; 22 juillet 2009 Université de Toulouse

36. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Mélanome cutané. Standards, options et recommandations, 1998

37. Guedj M, Bourillon A, Combadières C, Rodero M, Dieudé P, Descamps V, et al. Variants of the MATP/SCL45A2 gene are protective for melanoma in the French population. *Human Mutation* 2008;29:1154-60.

38. Newton Bishop JA, Bishop DT, The genetics of susceptibility to cutaneous melanoma, 2005, *Drugs Today*, 41(3):193-203

39. Chaudru V, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, Spatz A, Avril MF, Demenais F, Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma prone families, 2004, *J Natl Cancer Inst*, 96(10):785-95

40. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2651–2661.

41. Fazaâ B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al., Melanoma in xeroderma pigmentosum : 12 cases, 2001, Ann Dermatol Vénéréol, 128(4):503-6.
42. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Paquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma : II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005;41:45-60.
43. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Paquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma : III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005;41:2040-59.
44. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005;41(1):28-44.
45. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self examination of the skin. Cancer J Clin 1985;35(3):130-51.
46. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Dermatology 1998;197(1):11-7.

47. Mackie RM. Malignant melanoma: a guide to early diagnosis. Glasgow (UK): University of Glasgow; 1989.
48. Osborne JE, Bourke JF, Graham-Brown RA, Hutchinson PE. False negative clinical diagnoses of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1999;140(5):902-8.
49. 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.
50. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC Jr. Melanoma in children. *N Engl J Med*. 1995;332(10):656-662.
51. Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol*. 2007;16(3):215-220. Epub 2007 Oct 31.
52. Omie Mills, MD, and Jane L. Messina, MD. Pediatric Melanoma: A Review. *Cancer Control*. March 30, 2009.
53. Sabela Paradela, Eduardo Fonseca, Victor G. Melanoma in Children . *Arch Pathol Lab Med* vol 135. March 2011

54. Boddie Jr. AW, Smith Jr JL, McBride CM. Malignant melanoma in children and young adults: effect of diagnostic criteria on staging and end results. *South Med J* 1978, 71, 1074–1078.
55. Saenz NC, Saenz-Badillos J, Busam K, LaQuaglia MP, Corbally M, Brady MS. Childhood melanoma survival. *Cancer* 1999, 85, 750–754.
56. National Institute of Health. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus conference. *JAMA* 1992;268(10):1314-9.
57. Krol S, Keijser LMT, van der Rhee HJ, Welvaart K. Screening for skin cancer in The Netherlands. *Acta Derm Venereol* 1991;71(4):317-21.
58. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Rockville: AHRQ;1996.
59. Haute Autorité de santé .Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Octobre 2006
60. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy W. Short-term digital surface microscopy monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137:1583—9.

61. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:467—76.
62. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000;136:316—20.
63. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 2004;140:49—56.
64. Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupprecht R, Abuzahra F, Junghans V, et al. Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:133—8.
65. Bauer J, Blum A, Strohäcker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005;152:87—92.
66. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006;142:1113—9.

67. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004;150:706—14.
68. P. Guitera-Rovel, M.-E. Vestergaard , Les outils diagnostiques du mélanome cutané, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135, 828—834
69. Busam KJ, Chen Y-T, Old LJ, Stockert E, Iversen K, Coplan KA et al. Expression of Melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 976-82.
70. Li LX, Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, Kril JJ. A zonal comparison of MIB1-Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol* 2000 ; 22 : 489-95.
71. Bailly C, Vergier B. Diagnostic des tumeurs mélaniques cutanées. Enseignement Post-Universitaire, Académie Internationale de Pathologie, Division Française, Lyon-Bordeaux, 2001-2002.
72. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C et al. Malignant melanoma in childhood : an EORTC-MCG multicenter study on the clinicopathological aspects. *Int J Cancer* 1996 ; 68 : 317-24.

73. Barnhill RL, Flotte T, Fleischli M, Perez-Atayde AR. Childhood melanoma and atypical Spitz-tumors. *Cancer* 1995 ; 76 : 1833-45.

74. Wechsler J, Bastuji-Garin S, Spatz A, Bailly C, Cribier B, Andrac-Meyer L et al. Reliability of the histopathologic diagnosis of malignant melanoma in childhood. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 625-8.

75. Spatz A, Avril MF. Melanoma in childhood : review and perspectives. *Ped Dev Pathol* 1998 ; 1 : 463-74.

76. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, Glass LF, Maize JC, Mihm MC Jr et al. Atypical Spitz nevi/ tumors : lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma and prediction of outcome ; *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 513-20.

77. Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children. Review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically and course biologically. *Am J Dermatopathol* 2003 ; 25 : 223-38.

78. Lohmann CM, Coit DG, Brady MS, Berwick M, Busam KJ. Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 47-55.

79. Elder D, Elenitsas R. Benign pigmented lesions and malignant melanomas. In : Lever's histopathology of the skin. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 625-684
80. Mackie RM. Thickness and delay in diagnosis of melanoma. How far can we go? Arch Dermatol 1999 ; 135 : 339-340
81. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P et al. Melanoma and tumor thickness. Arch Dermatol 1999 ; 135 : 269-274
82. Aldrink JH, Selim MA, Diesen DL, et al. Pediatric melanoma: a single-institution experience of 150 patients. J Pediatr Surg. 2009;44(8):1514–1521.
83. Lourenço SV, A MS, Sotto MN, et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. Am J Dermatopathol. 2009;31(4):323–330.
84. Sue Jean Mun, Hae Yoen Jung, Anna Frolova, Kyung Duk Park, Chae-Seo Rhee .Malignant mucosal melanoma in the olfactory cleft of a 10-year-old child. Auris Nasus Larynx. 5 May 2012
85. Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi : a follow-up study. J Am Acad Dermatol 1998 ; 39 : 428-33.

86. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patient with congenital nevi : a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 595-9.
87. Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977 ; 71 : 163-7.
88. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 409-15.
89. Mancianti ML, Clark WH, Hayes FA, Herlyn M. Malignant melanoma simulants arising in congenital melanocytic nevi do not show experimental evidence for a malignant phenotype. *Am J Pathol* 1990 ; 136 : 817-29.
90. Xu X, Bellucci KSW, Elenitsas R, Elder DE. Cellular nodules in congenital pattern nevi. *J Cutan Pathol* 2004 ; 31 : 153-9.
91. Chababi M, Hamed-Teillac D, Chrétien-Marquet B, Brousse N, Fraitag S. Congenital melanocytic nevi with alarming histological features. A clinico-pathologic review of 30 cases. Are they any criteria for malignancy ? 20th World Congress of Dermatology, 1st 5th July 2002, Paris (abstract).

92. Marghoob AA, Schoenback SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 170-5.
93. Fraitag S. Proliférations mélanocytaires de l'enfant. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 587-604.
94. S. Cousin-Verhoest , J.-L. Heusse, G. Verhoest , S. Aillet , E. Watier. Surgical excision of giant congenital naevi: How far can we go with surgery? *Annales de chirurgie plastique esthétique* (2012) 57, 177—182
95. Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992;70:1911-6.
96. Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, et al. Clinical practice guideline: 2005 update of recommendations for the management of patients with cutaneous melanoma without distant metastases. *Bull Cancer* 2006;93:371-84.
97. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:260-76.

98. Cherie-Challine L, Halna 1M, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. Bull Epîdemiol Hebd 2004;2:5-8.

99. C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-595-A-10, 2007.

100. P. Dellestable, F. Granel-Brocard, A.-C. Rat, P. Olivier, D. Régent, J.-L. Schmutz. Impact of whole body Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the management of melanoma patients, in comparison with positron emission tomography/computed tomography (TEP/CT) and CT. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 377—383

101. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th New York, NY: Springer; 2009.

102. Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009 December 20; 27(36): 6199—6206.

103. Béatrice Vergier. Compte-rendu standardisé mélanome. Évolution de la classification TNM. Annales de pathologie (2011) 31S, S111—S112

104. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma. A case-matched controlled analysis. *Cancer*. 2007;110(3):614-624.
105. Roaten JB, Partrick DA, Bensard D, et al. Survival in sentinel lymph node-positive pediatric melanoma. *J Pediatr Surg*. 2005;40(6):988-992; discussion 992.
106. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4735-4741.
107. Omie Mills, MD, and Jane L. Messina, MD. Pediatric Melanoma: A Review. *Cancer Control* July 2009, Vol. 16, No. 3
108. Geller AC, Colditz G, Oliveria S, et al. Use of sunscreen, sunburning rates, and tanning bed use among more than 10 000 US children and adolescents. *Pediatrics*. 2002; 109(6):1009–1014
109. Cokkinides V, Weinstock M, Glanz K, Albano J, Ward E, Thun M. Trends in sunburns, sun protection practices, and attitudes toward sun exposure protection and tanning among US adolescents, 1998 –2004. *Pediatrics*. 2006;118(3):853– 856

110. Sophie J. Balk and the Council on Environmental Health and Section on Dermatology Pediatrics. Technical Report--Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents; originally published online February 28, 2011;
111. Peter D Baade, Adele C Green, Bernard Mark Smithers, Joanne F Aitken. Trends in melanoma incidence among children : possible influence of sun-protection programs .Expert Rev. Anticancer Ther. 2011
112. J.-C. Beani. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, 261—272
113. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351:998-1012.
114. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. Am J Public Health 2002;92:1173-7.
115. Bigby ME. The end of the sunscreen and melanoma controversy? Arch Dermatol 2004;140:745-6.
116. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. Br J Dermatol 2002;146(suppl161):24-30.

117. Autier P, Dore JF, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1304-9.
118. Autier P. Sunscreen and melanoma revisited. *Arch Dermatol* 2000;136:423.
119. Dupuy A, Dunant A, Grob JJ. Réseau d'Épidémiologie en Dermatologie. Randomized controlled trial testing the impact of high-protection sunscreens on sun-exposure behavior. *Arch Dermatol* 2005;141:950-6.
120. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002;137:11015.
121. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003;46:419-26.
122. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998 ;5:322-8.
123. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1-4

mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-9.

124. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-8

125. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1 mm thick). *Cancer* 2003;97:1941-6.

126. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000;89:1495-501.

127. Cohen LM, McCall MW, Zax RH. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. A follow-up study. *Dermatol Surg* 1998;24:673-7.

128. Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2004;140:552-8.

129. Malhotra R, Chen C, Huilgol SC, Hill DC, Selva D. Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:2011-8.
130. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004;140: 1087-92.
131. Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982;92:615-8.
132. Sondergaard K, Schou G. Therapeutic and clinico-pathological factors in the survival of 1469 patients with primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. A multivariate regression analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;408:249-58.
133. Bütter A, Hui T, Chapdelaine J, et al. Melanoma in children and the use of sentinel lymph node biopsy. *J Pediatr Surg.* 2005;40(5):797-800.
134. Toro J, Ranieri JM, Havlik RJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in children and adolescents with malignant melanoma. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(7):1063-1065.

135. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stem S, Glass E, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:442-9.

136. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, Valdes Olmos RA, Muller SH, Hoefnagel CA, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:624-30.

137. Vuylsteke RJ, van Leeuwen PA, Staius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage M1 melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.

138. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, et al. Sunbelt Melanoma Trial Group. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002;184:520-4.

139. Essner R, Chung MH, Bleicher R, Hsueh E, Wanek L, Morton DL. Prognostic implications of thick (≥ 4 -mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:754-61.

140. Fincher TR, McCarty TM, Fisher TL, Preskitt JT, Lieberman ZH, Stephens JF, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2003;186:675-81.

141. Stuijver ML, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2401-8.

142. Stuijver ML, Borgstein PJ, Pijpers R, van Leeuwen PA, van Diest PJ, Gupta A, et al. Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients: analysis of failures after long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2000;7:461-8.

143. Lischka G, Peley G, Sinkovics I, Peter I, Orosz Z, Fej os Z, et al. Clinical significance of sentinel lymph node involvement in malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 2003;9:184-7.

144. Blumenthal R, Banic A, Brand CU, Ris 11B, Lardinois D. Morbidity and outcome after sentinel lymph node dissection in patients with early-stage malignant cutaneous melanoma. *Swiss Surg* 2002;8:209-14.

145. Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28: 673-8.

146.Maza S, Valencia R, Geworski L, Sandrock D, Zander A, Audring H, et al. Influence of fast lymphatic drainage on metastatic spread in cutaneous malignant melanoma: a prospective feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:538-44.

147.Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stem SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-65.

148.Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998;124:203-10.

149.Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345-9.

150. A. Duvernay , B. Henault , M.A. Danino , O. Trost , S. Dalac ,M.-H. Aubriot-Lorton , N. Zwetyeng. Les complications liées à la technique du ganglion sentinelle dans le mélanome cutané. Étude rétrospective à partir de 127 cas. *Annales de chirurgie plastique esthétique* (2012) 57, 151—157

151.Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351:1905-10.

152.Kirkwood 1M, Strawderman MH, Emstoft MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.

153.Gaudy-Marqueste C, Regis 1M, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:809-16.

154.Eggermont AM, Kirkwood 1M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36.

155.Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.

156. Danson S, Lorigan P. Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systemic therapy. *Drug* 2005;65:733-43.

157. Arnaud de la Fouchardière. Mélanome et recherche de cibles thérapeutiques. *Annales de pathologie* (2011) 31S, S123—S124

158. Axel Hauschild, Jean-Jacques Grob, Lev V Demidov, Thomas Jouary, Ralf Gutzmer ,et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. www.thelancet.com Published online June 25, 2012

159. Danson S, Lorigan P, Arance A, Clamp A, Ranson M, Hodgetts J, et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2551-7.

160. Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, Panageas KS, Merrell J, Lamb LA, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *Clin Oncol* 2003;21:3351-6.

161. Peterson AC, Swiger S, Stadler WM, Medved M, Karczmar G, Gajewski TE. Phase II study of the Flk-1 tyrosine kinase inhibitor SU5416 in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(12Pt1):4048-54

162. Henning Hamm, Peter H. Höger. Skin Tumors in Childhood. Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2011; 108(20): 347–53

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

الأورام الملانجية لذا الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: هشام الباشا

المزاد في: 13 ماي 1986 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الورم الملانجي - الطفل - أسباب المرض - التشخيص - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة المنصوري

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: امبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال