



Année 2021

Thèse N° 097/21

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LES MELANOMES CUTANES ET MUQUEUX :
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL- MEKNÈS
(À propos de 12 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/03/2021

PAR

Mlle. EL AMRI Houda

Née le 06 Mars 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Mélanome - Etude clinique - Anatomopathologique – Indice de Breslow - Thérapeutique - Prévention

JURY

M. HASBI SAMIR.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. SINAA MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. BAZINE AZIZ.....	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. EL BENAYE JALAL.....	
Professeur agrégé de Dermatologie	
M. ENNOUHI MOHAMED AMINE.....	MEMBRES ASSOCIÉS
Professeur agrégé de Chirurgie réparatrice et plastique	
M. BOUDHAS ADIL.....	
Professeur Assistant d'Anatomie pathologique	
M. ALLAOUI MOHAMED	MEMBRES ASSOCIÉS
Professeur Assistant d'Anatomie pathologique	
M. BELHAMIDI MOHAMED SAID.....	
Professeur Assistant de Chirurgie Générale	

ABREVIATIONS :

- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- ADP : Adénosine Diphosphate
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ALM : Mélanome Acro-Lentigineux
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- Anapath :Anatomo-Pathologie
- Bcl-2 : Lymphome 2 à Cellule B
- CB : couche basale
- CC : couche cornée
- CD : Cluster of Differentiation
- CDK4 : cyclin-dependent kinase 4
- CDKN2A : cyclin-dependent kinase inhibitor 2A.
- CG : couche granuleuse
- CGH : Hybridation Génomique Comparative
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CL : Cellule
- CS : couche spinocellulaire
- EDTA : Ethylène diamine tétra acétique
- EGF : Endothelial Growth Factor
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- FPS : Facteur de Protection Solaire
- GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
- Gp 16 : Glycoprotéine 16

GS	: Ganglion Sentinelle
H/F	: Homme/Femme
HES	: Hématoxyline Eosine Safran
HLA	: Human leucocyte antigen
HMB45	: Marqueur Mélanique
HPF	: Champs de Microscope à Fort grossissement
IB	: Indice de Breslow
IFN	: Interferon
IHC	: Immunohistochimie
IL-2	: Interleukine 2
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JDE	: jonction dermo-épidermique
Kit	: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
LDH	: Lactate Déshydrogénase
MAPK	: Mitogen-activated protein kinases
MC1R	: Melanocortin 1 Receptor
MiTF	: Facteur de Transcription de la Microphthalmie
PBS	: Phosphate buffered saline
PBS	: Phosphate Buffer Solution
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PH	: Potentiel hydrogène
PKA	: Protéine kinase A
PS 100	: Protéine S100
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homologue
Raf	: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RBP : Ras binding domain

RP : Protéine C Réactive

RR : risqué relatif

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SSM : Mélanome superficiel extensif ou SSM

TDM : Tomodensitometrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TIL : Lymphocytes infiltrant la tumeur

TNF : TumorNecrosis Factor

TP53 : TumorProtein 53

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : ultra violet

PLAN

I. INTRODUCTION	11
II. PATIENTS ET METHODES.....	15
1-Patients	15
A- Critères d'inclusion	19
B- Critères d'exclusion	19
2-Méthodes	19
A. Prise en charge macroscopique	19
B. Hématoxyline Eosine Safran	20
C. Immunohistochimie.....	21
III. RESULTATS	23
A- Données épidémiologiques	24
B- Données cliniques	26
1- Les Antécédents.....	26
2- La Topographie.....	26
3- La Dermatoscopie	27
4- La taille de la tumeur.....	27
C- Données anatomopathologiques :.....	28
1- Types histologiques	28
2- Facteurs histopronostiques.....	29
3- Les métastases.....	31
D- Traitement :	32
1- Traitement chirurgical	32
2- Traitement adjuvant	32
E- Evolution :	33
DISCUSSION	34

CHAPITRE I : DEFINITIONS	35
CHAPITRE II : RAPPEL HISTOLOGIQUE	35
CHAPITRE III : Les principales anomalies génétiques impliquées dans le mélanome 41	
1- La voie Braf	41
2- La voie C-Kit	44
3- La voie CDKN2A/P16 et P14/ARF	45
4- La voie de signalisation P13k / AKT/ Mtor.....	46
5- Les autres gènes impliqués dans le mélanome	47
a) Le gène NRAS.....	47
b) Le gène EGFR	47
c) Le gène MCAR	48
d) Le gène CD4 et CD6	48
e) Le gène MITF.....	49
f) Le gène POT1	50
g) Le gène TERT	50
CHAPITRE IV : L'EPIDEMIOLOGIE.....	51
CHAPITRE V : L'ETUDE CLINIQUE.....	54
CHAPITRE VI : L'ANATOMOPATHOLOGIE	57
1- Les types histologiques.....	57
2- Les facteurs histo-pronostiques	64
a) L'épaisseur tumorale = indice de Breslow.....	64
b) L'ulcération	65
c) Le niveau d'invasion de Clarck	66
d) L'index mitotique.....	66
e) Les satellites microscopiques	67
f) L'infiltration lymphocytaire de la tumeur	67

g) La Régression	67
h) L'invasion lymphovasculaire, angiotropisme et lymphangiogenèse.	67
i) Le ganglion sentinelle	68
j) Les facteurs pronostiques cliniques	68
CHAPITRE VII : L'ANALYSE IMMUNO-HISTOCHIMIQUE	69
1- L'anti protéine S100	69
2- Les anticorps anti-mélanomes	69
a) HMB45	69
b) NKIC3	69
c) MELAN A	69
d) KBA 62	69
e) Tyrosinase	70
f) MITF	70
g) MAGE	70
3- Les autres anticorps :.....	70
a) C-KIT ou CD117.....	70
b) Vimentine	70
c) Marqueurs épithéliaux	70
CHAPITRE VIII: LE COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE	71
CHAPITRE IX : BILAN DU MELANOME ET CLASSIFICATION	72
A- Bilan du mélanome	72
1- L'interrogatoire	72
2- L'examen clinique.....	72
3- Les explorations complémentaires	72
B- La classification du mélanome	75

CHAPITRE X : EVOLUTION ET PRONOSTIC	77
1- L'évolution	77
2- Le pronostic.....	78
CHAPITRE XI : TRAITEMENT – SURVEILLANCE	79
1- Les modalités du traitement	79
a) La chirurgie	79
b) L'immunothérapie	79
c) La chimiothérapie et nouvelles molécules	80
d) La radiothérapie	80
e) Le traitement symptomatique	80
f) Les thérapies ciblées	81
g) Les effets indésirables et complications précoces du traitement	84
2- La surveillance	85
CHAPITRE XII :PREVENTION DU MELANOME	88
1- La prévention primaire du mélanome	88
2- La prévention secondaire du mélanome	89
3- Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du mélanome	91
CONCLUSION	93
RESUME	95
BIBLIOGRAPHIE	101

LISTE DES FIGURES, PHOTOS ET TABLEAUX :

FIGURES :

Figure 1 : La répartition des malades selon le sexe

Figure 2 : La répartition des patients selon les phototypes

Figure 3 : La topographie des lésions

Figure 4 : Les types histologiques

Figure 5 : Le niveau de CLARK

Figure 6 : Coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme

Figure 7 : Les mélanocytes de la peau

Figure 8: La classification simplifiée des phototypes cutanés

Figure 9: La représentation des 6 phototypes

Figure 10 : La localisation du gène B-raf sur le bras long q du chromosome 7

Figure 11 : Les voies de signalisation mitogen activated protein kinase (MAPK) et PI3K/Akt et leur rôle dans le contrôle de la prolifération et la survie des mélanocytes

Figure 12 : Le rôle du C-kit

Figure 13 : La règle ABCDE

Figure 14 : Le vilain petit canard

Figure 15 : Images dermatoscopiques

Figure 16 : le développement du mélanome

Figure 17 : Coupe histologique montrant les deux plans d'évolution du mélanome

Figure 18 : L'indice de Breslow

Figure 19 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow

Figure 20 : Les niveaux d'invasion de CLARK

Photos :

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

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

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

Photo 4 : Mélanome de type nodulaire

Photo 5 : Mélanome de type SSM

Photo 6 : Mélanome acrolentigineux non unguéal

Photo 7 : Mélanome acral de type unguéal

Photo 8 : Mélanome de Dubreuilh

Tableaux :

Tableau 1 : La corrélation entre l'indice de Breslow et le risque de développement de métastases

Tableau 2 : La marge d'exérèse en fonction de la taille du mélanome

Tableau 3 : La classification des phototypes chez l'Homme

Tableau 4 : La classification pTNM de L'UICC et de L'AJCC18

INTRODUCTION

I. Introduction :

Le « Mélanome »: terme issu du grec « mélas »: noir et «oma »: tumeur.

C'est une prolifération tumorale maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme au sein des kératinocytes dont la fonction principale est la synthèse de la mélanine (1).

Les mélanomes ne sont pas les cancers de la peau les plus fréquents, mais ils sont de loin les plus mortels.

Contrairement aux cancers affectant d'autres organes, ces tumeurs sont directement observables dès le début de leur développement, apparaissant sous la forme d'une tâche pigmentée à la surface de la peau. Une détection précoce est donc rendue possible par simple surveillance cutanée, pouvant être effectuée par le patient lui-même. Lorsqu'un mélanome est ainsi détecté à un stade peu avancé, il peut être traité par simple excision ainsi les risques de complications sont inférieurs à 1%. Le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic s'il est détecté tôt. Le taux de survie relative à 5 ans est de 88 % pour les stades localisés et de 18 % dans les situations métastatiques (2).

Le taux de survie à dix ans chute cependant à moins de 50% lorsqu'il pénètre profondément dans le derme. Cette forte mortalité combinée à une augmentation continue du taux d'incidence des mélanomes et du coût de leur prise en charge fait de leur dépistage précoce un problème majeur de santé publique à travers le monde. Ce dépistage est cependant rendu difficile par la présence de nævi, ou grains de beauté, pouvant ressembler fortement aux mélanomes.

Le mélanome est une maladie multifactorielle qui dépend principalement de l'interaction entre le type de peau et l'exposition aux UV (période et intensité) et de facteurs individuels (origines ethniques, facteurs génétiques, pigmentation de la peau, comportement).

L'examen histologique permet de confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur et de déterminer les critères histo-pronostiques : Degrés d'invasion (classification de Clark) et l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow).

Le mélanome cutané est le plus agressif des cancers de la peau et sa dangerosité provient de sa grande capacité à former des métastases.

A l'heure actuelle, la prévention et la détection précoce de la lésion primitive restent les seuls moyens d'aboutir à une guérison. Alors que pour le mélanome métastatique, la prise en charge repose essentiellement sur une chimiothérapie dite « palliative » c'est-à-dire prodiguée dans le but de soulager les symptômes sans visée curative.

Le développement de la biologie moléculaire a permis de mettre en lumière les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et les gènes impliqués dans cette évolution ; ces gènes ont une grande variabilité dans leur expression non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi selon les stades de la maladie, locaux ou métastatiques, par ailleurs, certaines des mutations retrouvées au cours du mélanome peuvent également être présentes dans des lésions bénignes (naevus). La variabilité génotypique associée au mélanome rend le ciblage thérapeutique complexe et constitue actuellement un défi majeur en termes de traitement.

L'objectif du présent travail est d'analyser les différents aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des mélanomes et de mettre en évidence l'apport des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome dans notre population.

PATIENTS

ET METHODES

II. Patients et méthodes :

1 – PATIENTS :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 7 ans, s'étalant de Janvier 2014 jusqu'au décembre 2020, portant sur 12 cas de mélanomes, colligés au niveau du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Nous avons recueilli pour chaque patient, moyennant une fiche d'exploitation individuelle :

- Des données épidémiologique : l'âge, le sexe, le phototype, et les antécédents personnels et familiaux.
- Des données cliniques : antécédents personnels et familiaux, délai entre la date d'apparition de la lésion et la consultation, topographie, nombre, taille et type anatomo-clinique de la tumeur.
- Des données histologiques : aspect de la couche cornée, structure de l'épiderme, intensité de la prolifération lentigineuse, nombre de mitoses, présence d'une composante nodulaire, phase d'extension, présence de nécrose, d'ulcération, dépigmentation, de régression, d'engainement péri-nerveux, et d'extension vasculaire.

Par ailleurs, on a précisé le type histologique de la tumeur, l'Indice de Breslow, le niveau de Clark.

La fiche d'exploitation utilisée est la suivante :

Fiche d'exploitation :

Identité :

Nom, prénom :

Sexe :

Âge :

Origine géographique :

Profession :

Niveau socio-économique :

Prototype :

Antécédents :

- Exposition solaire :
- Naevus : Oui / Non Nombre : Aspect :
- Lésions précancéreuses :
- Produits appliqués sur la lésion : Oui / Non lesquels :
- État immunitaire :
- ATCDs familiaux :
- Autre :

Histoire de la maladie : entre l'apparition de la lésion et le diagnostic

Les aspects cliniques :

1. Examen clinique local :
 - Nombre des lésions :
 - Siège :
 - Forme :
 - Consistance :
 - Taille (cm):
 - Sensibilité :
 - Contours :
 - Morphologie : lésion nodulaire / ulcérée / ulcéro-bourgeonnante / Autre
 - Mobilité : Mobile / Fixe
 - De novo / sur Naevus
 - Durée d'évolution :
 - Caractéristiques :

Contours : réguliers / irréguliers

Couleur :

Ulcération :

Saignement :

Primaire / récidivante

2. Examen clinique régional :

Métastases : cutanées / Viscérales / Ganglionnaires

3. Examen clinique général :

Diagnostic anatomo-pathologique : Date : .. / .. / ..

Sur biopsie simple / sur biopsie excisée

➤ Histologie :

Composante latérale : Oui/ Non

Composante verticale : Oui / Non

Nombre mitoses :

Nécrose : Oui / Non

Ulcération : Oui / Non

Pigmentation : Oui / Non

Engainement péri nerveux : Oui / Non

Extension vers vaisseaux : Oui / Non

➤ Type histologique :

➤ Niveau d'invasion :

Indice de Breslow :

Niveau de Clark :

➤ Limites d'exérèses :

Latérales : tumorales / saines

Profondes : tumorales / saines

➤ Immunomarquage :

PS100 / CKIT

➤ Biologie moléculaire :

Mutation BRAF : oui / non

➤ Conclusion :

.....

Bilan d'extension :

➤ Bilan d'extension local :

Radiographie locale : Faite / Non faite . Résultat:.....

Echographie des aires ganglionnaires : Faite / Non faite. Résultat :

➤ Bilan d'extension général :

Radiographie thoracique : Faite / Non faite. Résultat :

Echographie abdominale : Faite / Non faite. Résultat :.....

TDM Abdomino-pelvienne : Faite / Non faite. Résultat :.....

TDM Thoracique : Faite / Non faite. Résultat :.....

Scintigraphie osseuse : Faite/ Non faite. Résultat :.....

Autres :

➤ Stade :

TRAITEMENT :

➤ Chirurgie :

marges d'exérèses : -périphérique (mm) :..... - Profonde (mm) :

Curage ganglionnaire :

Siège :

Unilatéral / Bilatéral

De nécessité / De principe

➤ Chimiothérapie :

➤ Radiothérapie

➤ Immunothérapie

Mode de réparation de la perte de substance :

Immédiate / Différée. Date :... / .. / .. Pourquoi :

Suture directe :

Cicatrisation dirigée : En vue d'une greffe / En vue d'une réépithélisation

Greffe cutanée :

Lambeau :

Évolution :

➤ Sur plan Carcinologique : récurrence / Métastase

➤ Sur plan plastique :

- si greffe cutanée : bonne évolution : Oui / Non. Lyse : Oui / Non

- si couverture par lambeau :

souffrance partielle / Souffrance totale

Nécrose partielle /Nécrose totale

➤ Bonne évolution : Oui / Non

➤ Décès : Oui / Non

A. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

Tout patient avec un mélanome confirmé par une étude anatomopathologique documentée au laboratoire d' anatomo-pathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur 7 ans, s'étalant de Janvier 2014 jusqu'au décembre 2020.

B. Critères d'exclusion

Ont été éliminés de cette étude :

Les dossiers inexploitable par manque d'informations.

- 12 cas ont alors été inclus.

2- Méthodes :

A. Prise en charge macroscopique : (3)

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

Les biopsies :

- Le nombre est compté et leur topographie est notée.
- leur diamètre est mesuré.
- enfin inclus en totalité sur leur face latérale pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion.

Les pièces d'exérèse :

- D'abord, mesurer la pièce, la tumeur et les marges de sécurité.
- ensuite, La pièce est ouverte longitudinalement.

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

Pour les lésions de grand volume, non incluables en entier, il est possible de faire des coupes parallèles au petit axe ou des prélèvements en croix.

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

B. Hématoxyline Eosine Safran :

- Les diagnostics de nos cas ont reposés sur l'étude histologique des biopsies ou des pièces d'exérèse.
- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).
- La fixation dépend de la taille du prélèvement 5-12 heures pour les biopsies et 24 heures pour les pièces opératoires.
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres.
- Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques tels que l'hématoxyline qui colore les noyaux en bleu ou en noir, et de colorants acides teintant le cytoplasme en rose ou en rouge tel que l'éosine. Le safran colore les fibres conjonctives en jaune.
- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

C. Immunohistochimie : (4)

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

- La préparation à la technique (déparaffinage) :
 - Le passage à l'étuve (37°) pendant 1 nuit.
 - Toluène (2bains) ; 5-10 min chacun.
 - Alcool absolu (3bains) ; 5-10 min chacun.
 - Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Technique :
 - Egoutter les lames.
 - Passage dans H₂O₂ à 0,4% ; 15 min.
 - Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
 - Passage dans le Tampon citrate bouillant PH=6,5 ; 5 min.
 - Rinçage à l'eau courante.
 - Rinçage avec PBS (1 bain) ; 5 min.
 - Egoutter les lames et entourer les fragments par le PA, Mettre le bloquant sur le fragment ; 15 min.
 - Disposer les lames dans une chambre stérile.
 - Application de l'anticorps I et incubation dans une chambre humide et noire.
 - Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier.
 - Rinçage dans du PBS (2bains); 5 min chacun.
 - Application de l'anticorps II ; 30 min.
 - Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
 - Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
 - Application de la peroxydase.
 - Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
 - Egoutter les lames.

- Application sur chaque lame de 2 gouttes de substrat chromogène ;
- 10–15 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Egoutter les lames.
- Application de l'hématoxyline ; 2 min.

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1- L'âge :

l'âge des patients de notre série varie entre 50 et 71 ans avec un âge moyen de 58,5 ans.

2- Sexe :

Parmi les 12 cas étudiés dans notre série, il y avait 4 Hommes et 8 femmes avec un sexe ratio H/F = 0,5.

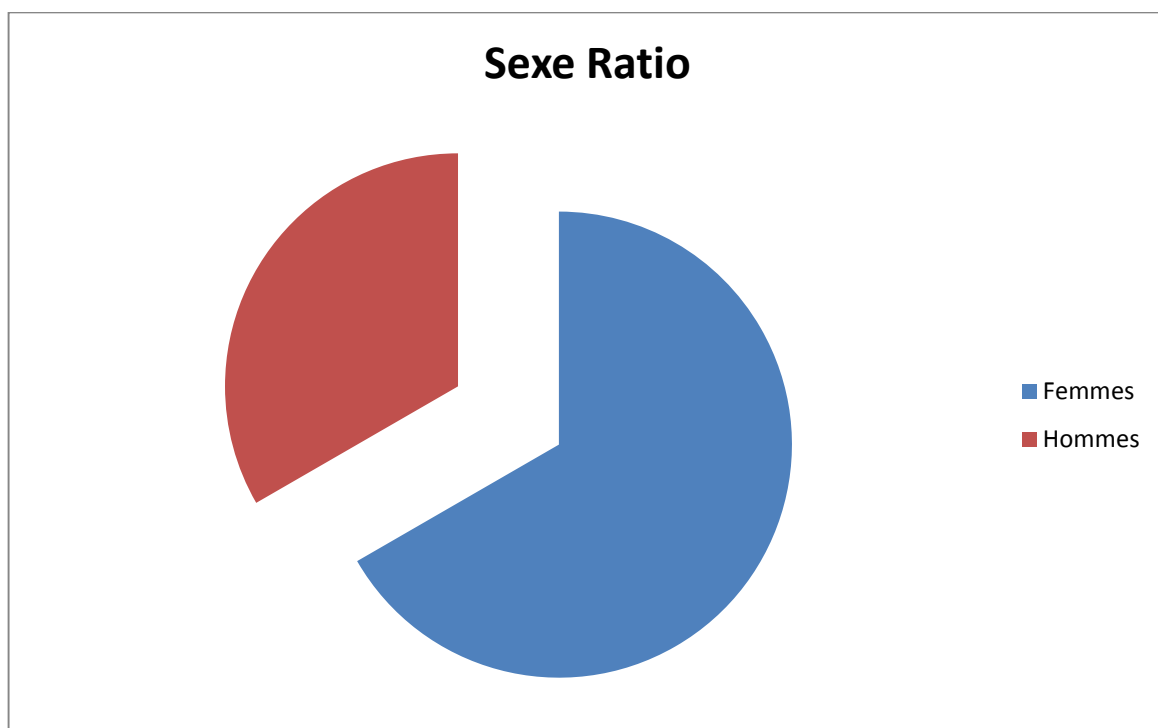


Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe

3- Phototype :

Dans notre série, 9 patients (75%) avaient un phototype du groupe IV, 2 avaient un phototype du groupe III (16 %), et 1 avait un phototype II (8%).

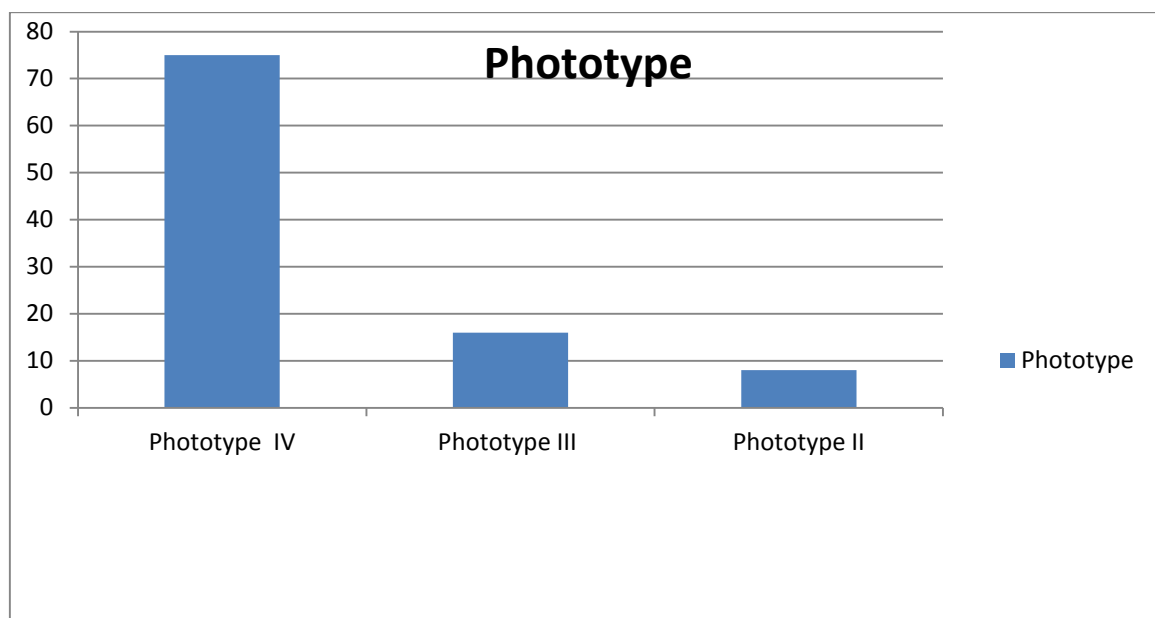


Figure 2 : Répartition des patients selon le phototype

3- Lésions précancéreuses :

Pour la majorité des patients, la présence ou l'absence des lésions préexistantes qui pourraient faire le lit de Mélanome malin n'a pas pu être précisé. Cependant, on a relevé dans les antécédents locaux : 6 cas qui présentent un mélanome sur naevi préexistant.

4- Exposition solaire :

Dans notre étude, 10 patients, soit 83% avaient noté une exposition solaire chronique durant leur vie.

B. Données cliniques :

1) Antécédents :

➤ Antécédents personnels :

Dans les antécédents de nos patients, on note la notion de traumatisme du pied chez 1 patient qui présente un mélanome acral de la plante du pied.

La notion d'exposition solaire d'intensité moyenne a été retrouvée chez 9 Patients.

la notion d'exposition solaire intense a été retrouvée chez 2 patients qui présentent un mélanome de la joue, et naso-sinusien.

On note aussi un seul cas de syndrome de naevi atypiques chez un patient présentant un mélanome.

- ✓ Le syndrome du nævus atypique est une forme particulière défini par la présence en grand nombre de nævus ($N > 50$), souvent de grande taille ($> 6\text{mm}$ de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, polychromie), et siégeant en peau non photo exposée (cuir chevelu, fesses et seins chez la femme)

➤ Antécédents familiaux :

On note un cas de xéroderma pigmentosum chez 1 sœur d'une patiente qui présente un mélanome nodulaire.

2) Topographie :

Dans notre série on note : 5 cas de mélanome acral (41%) , 4 cas de métastases ganglionnaires (33 %) , 2 cas de mélanome cutané (12 %) , et 1 cas de mélanome muqueux (8 %).

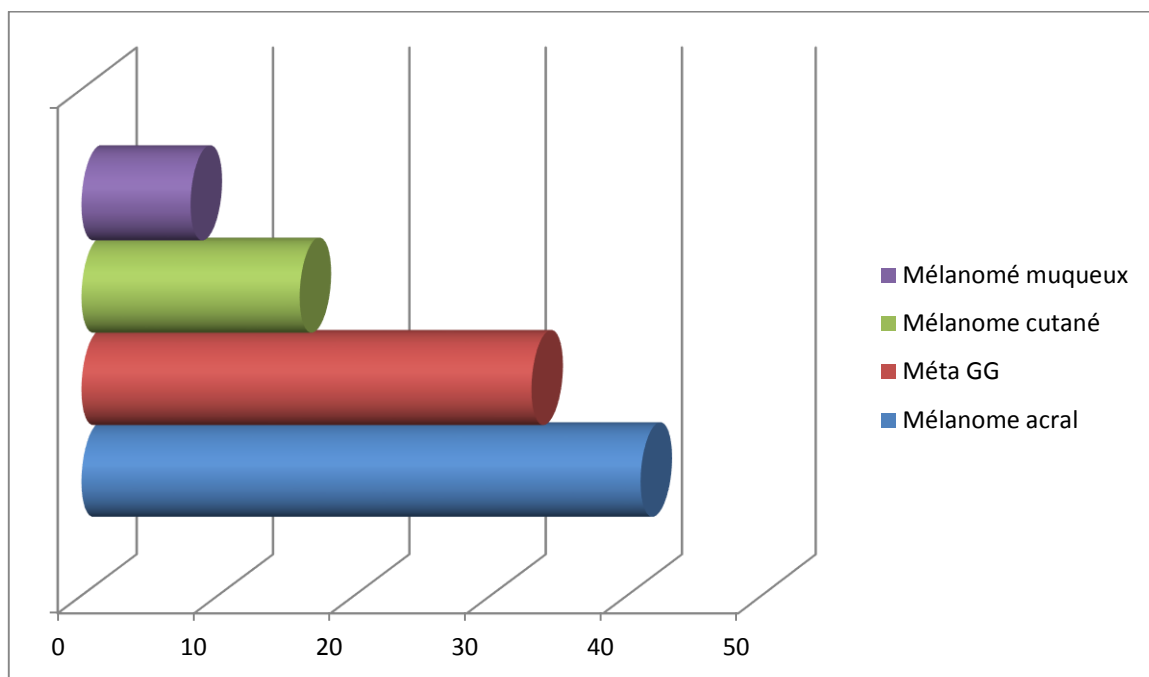


Figure 3 : Topographie des lésions .

3) La Dermatoscopie :

La dermatoscopie réalisée chez 12 patients a montré dans tous les cas, une pigmentation diffuse hétérochrome suspecte de malignité.

4) La Taille de la tumeur :

La taille tumorale clinique varie entre 0,4 cm et 10 cm avec une moyenne de 3.9 cm.

C. Données anathomo-pathologiques :

1) Types Histologiques :

Dans notre série, 7 ont présentés un mélanome de type Acrolentigineux, 3 patients avaient un mélanome de type nodulaire, et 2 patients ont présenté un mélanome de type SSM.

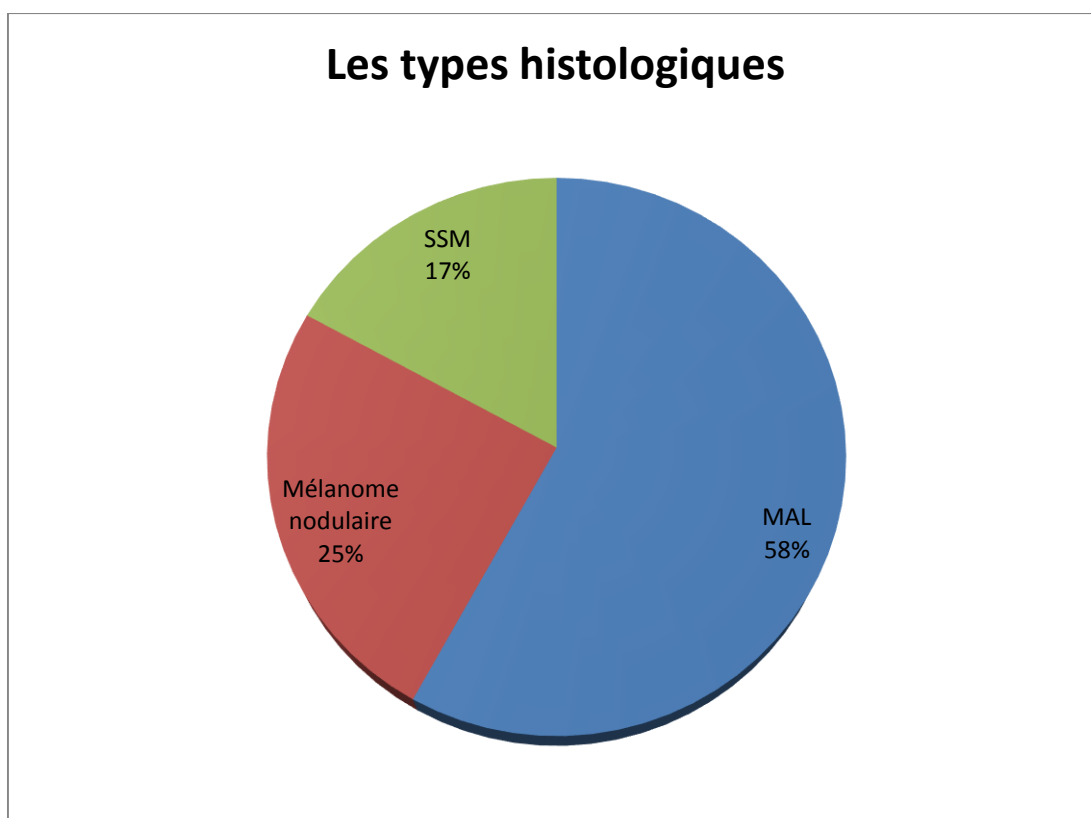


Figure 4 : Les types histologiques

2) Les facteurs histo-pronostiques :

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

- Le nombre de mitoses était en moyenne : 8 mitoses / 10 champs. Il varie de 2 à 26 mitoses / 10 champs.
- L'ulcération était présente dans 40 % des cas.
- La nécrose était retrouvée dans 1 cas (8%).
- L'engainement péri-nerveux était présent dans 1 cas (8%), alors que l'extension vasculaire a été trouvée chez 5 cas (41 %).
- l'indice de Breslow varie entre 2 mm et 12 mm.
- Le niveau de Clark était à V chez 3 patients (25%), IV chez 5 patients (41 %), III chez 4 patients (33%).

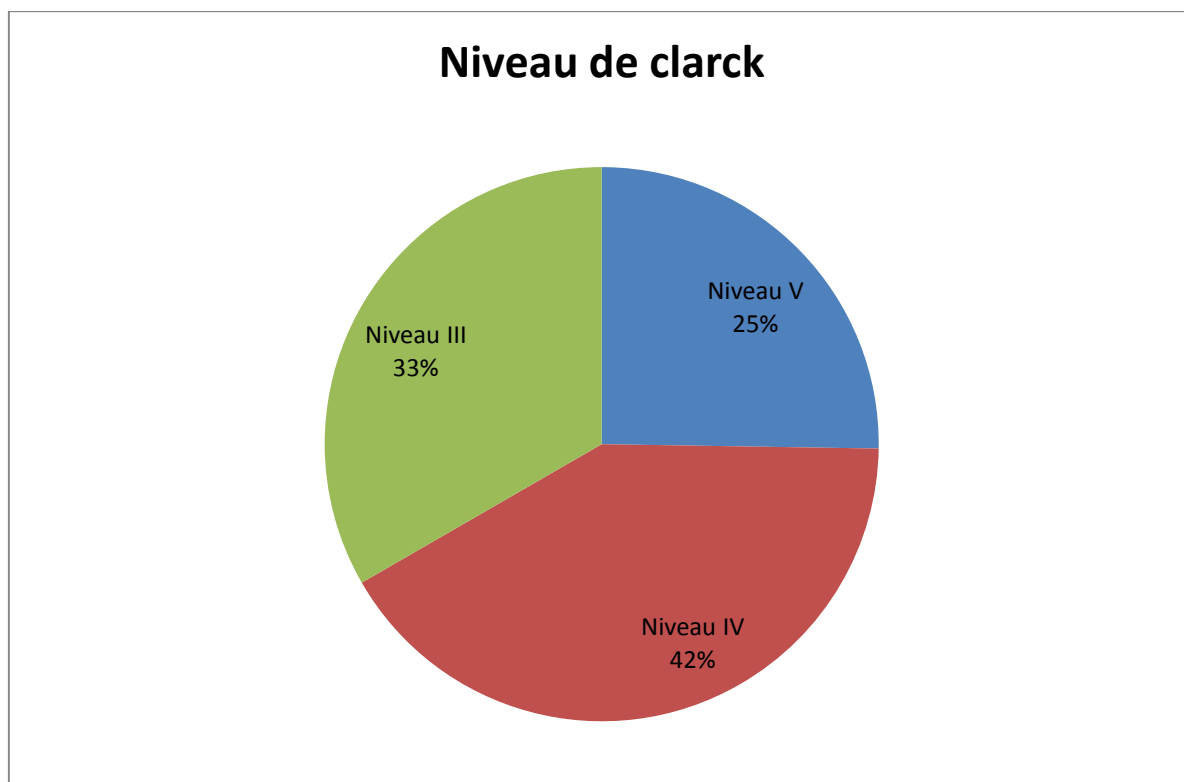


Figure 5 : Le niveau de Clark .

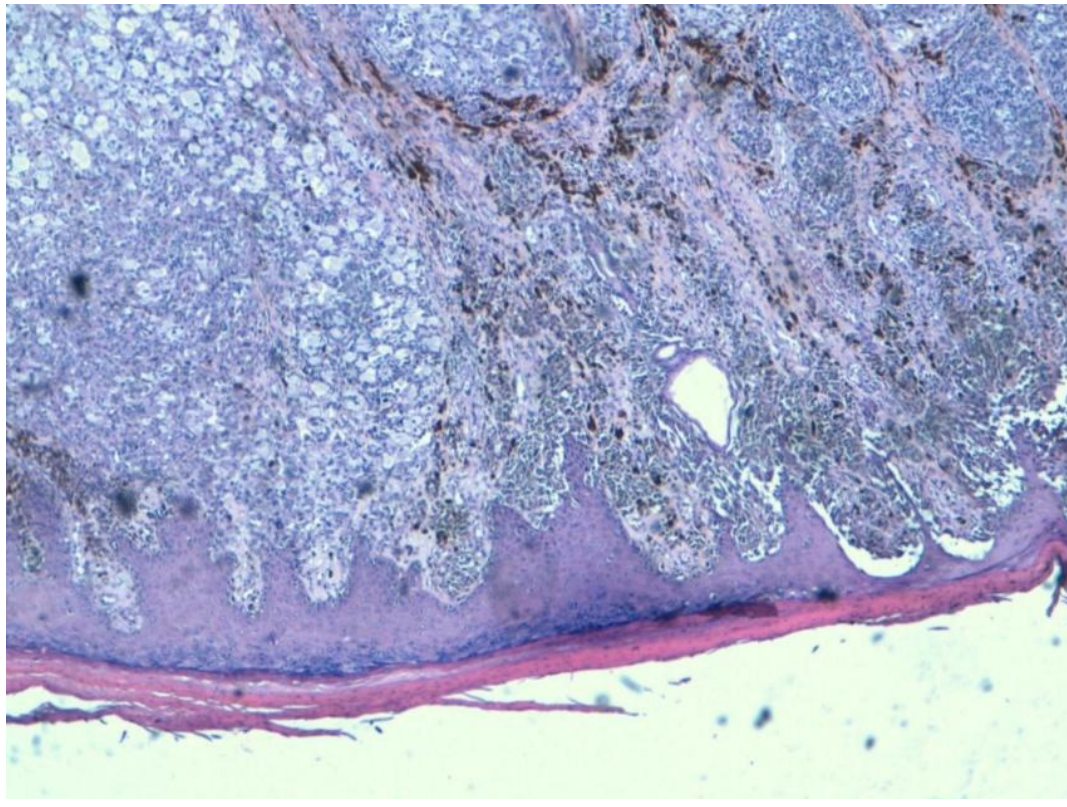


Photo 1 : Mélanome hesx100 tissu cutané dont le derme siège d'une prolifération tumorale disposée en nappes diffuses parsemée de pigments mélaniques. (6)

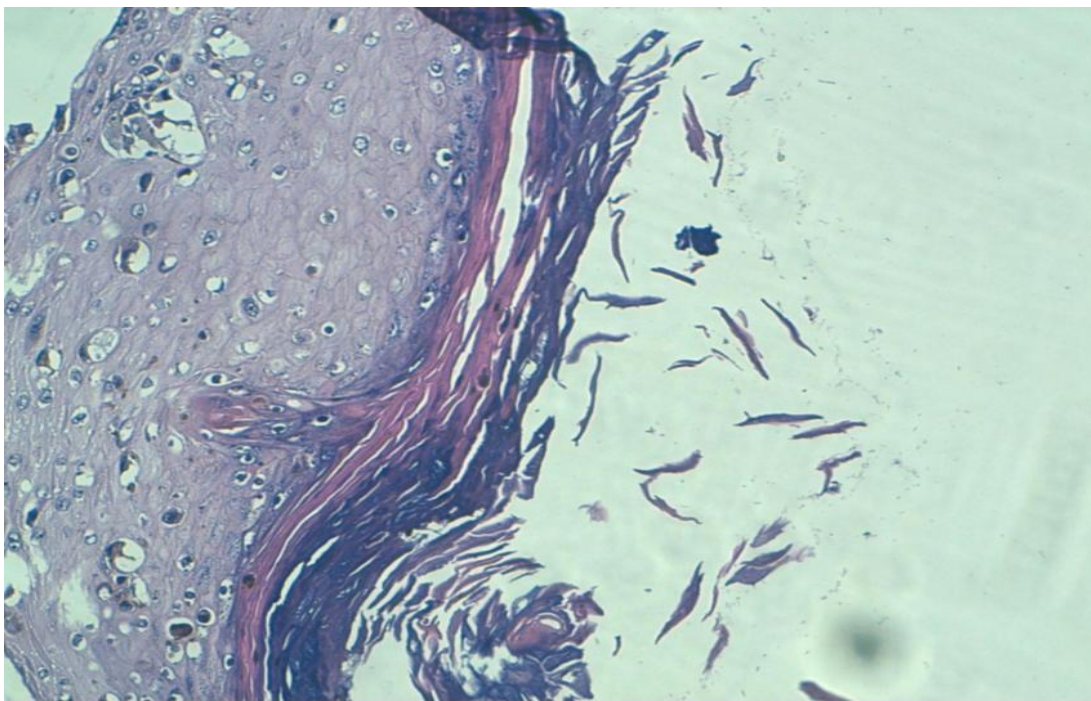


Photo 2 : Mélanome hesx400 ascension des cellules tumorales au niveau de l'épiderme. (6)

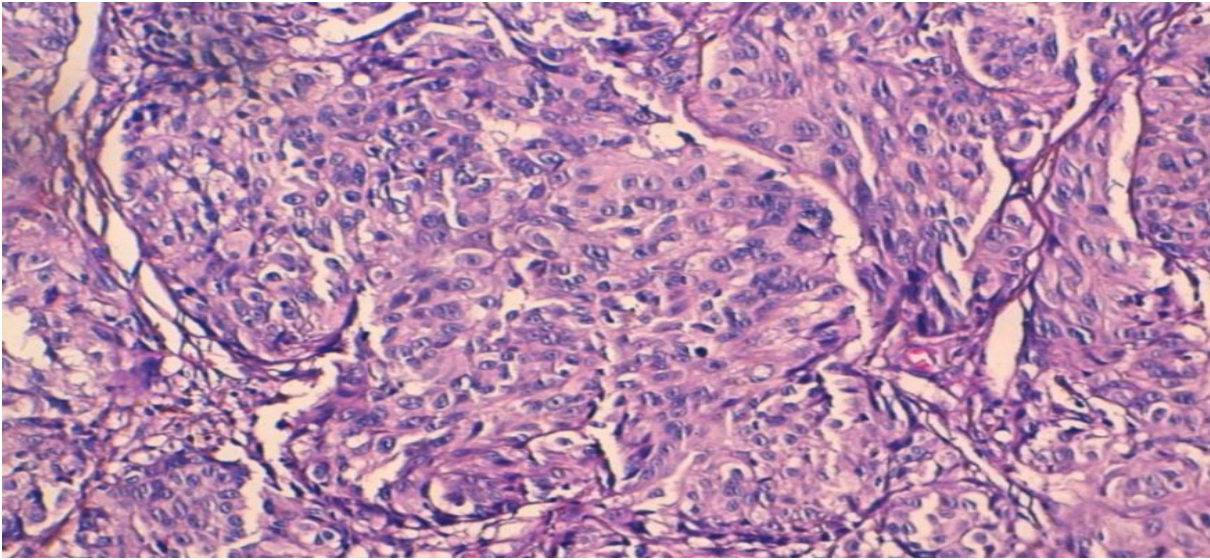


Photo 3 : Les cellules tumorales sont ovoïdes, augmentées de taille en anisocytose, les noyaux sont en anisocaryose à chromatine mottée avec un nucléole proéminent (HES x 20) (6)

3) Les métastases :

Retrouvées chez 6 patients (50%), étaient : 5 métastases ganglionnaires, 1 métastase rénale.

Il y a une relation étroite entre le niveau de Breslow et le risque de métastases, le tableau ci-joint montre les résultats de notre série :

Tableau 1 : corrélation entre l'indice de Breslow et le risque développement de métastases :

Indice de Breslow	Risque de métastases
< ou = 1 mm	-
1,1 à 2 mm	16%
2 à 4 mm	25%
>ou =4 mm	8%

On note que les patients ayant un indice de Breslow de 2 à 4mm ont développé des métastases dans 25% des cas. Alors que les cas qui ont eu un indice de Breslow < ou = à 1 mm, n'ont pas présenté de métastases dans notre série.

D. Traitement :

1) **Le traitement chirurgical:** indiqué chez 11 patients :

- Exérèse chirurgicale : 10 patients. (83%)

les marges d'exérèse cutanée varient 1 cm et 3cm et dépend de l'épaisseur de la tumeur selon tableau suivant :

Tableau 2 : La marge d'exérèse en fonction de la taille du mélanome :

La taille du mélanome	La marge d'exérèse
Mélanome de 0-1 mm	1 cm
Mélanome 1,01-2 mm	1 à 2 cm
Mélanome de 2,01-4 mm	2 cm
Mélanome > 4 mm	2 à 3 cm

les marges de l'exérèse profonde emportant tout l'hypoderme.

- Amputation des membres : 1 patient (8%) ; amputation du pied.

2) **Traitement adjuvant :**

concernant le traitement adjuvant :

Une patiente n'est pas été opérée pour raison de son état général précaire, elle était adressé au service d'oncologie pour prise en charge.

Tout les autres patients opérés ont été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge post-exérèse vu le potentiel métastatique du mélanome.

E. Evolution :

- L'évolution des patients de l'étude a été marquée par :

➤ Sur le plan carcinologique :

- 3 patients ont présenté une récurrence locale avec métastases ganglionnaires et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur avec curage ganglionnaire.
- 2 patients ont présenté une récurrence locale et ils ont bénéficié d'une reprise de la tumeur.
- 4 patients n'ont présenté, ni récurrence locale, ni métastases.
- un décès chez une patiente qui a présenté un mélanome d'emblée métastatique (métastases cérébrales).
- 2 patients sont perdus de vue.

➤ Sur plan reconstruction :

- 5 patients ont présenté une bonne évolution
- 3 patients ont présenté une lyse d'une greffe cutanée suivie en cicatrisation dirigée.
- 1 patiente a présenté lâchage des sutures.
- L'évolution plastique est imprécisée chez 3 patients.

DISCUSSION

Chapitre I : Définitions (7)_(8)

Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes (cellules qui synthétisent la mélanine qui est à l'origine de la pigmentation de la peau), apparaissant le plus souvent sur la peau ou rarement sur les muqueuses. Le plus souvent de novo ou plus rarement sur un naevus préexistant. Le terme naevus, désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau.

Ces tumeurs mélanocytaires, sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des Mélanocytes (dépôts de mélanine sans prolifération cellulaire), comme les tâches café au lait, et les éphélides du sujet roux et lentigos solaires du sujet âgé.

Chapitre II : Rappel histologique Physiopathologie du mélanome :

1. Développement normal des mélanocytes :



Figure 6 : Coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme (9) : CC : Couche cornée CG : Couche granuleuse JDE : Jonction dermo-épidermique CS : Couche spinocellulaire CB : Couche basale.

Les mélanocytes sont des cellules pigmentées présentant un phénotype morphologique assez caractéristique avec des extensions dendritiques. Ils sont présents dans la peau et les follicules pileux mais se retrouvent également dans certains organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne et dans le système nerveux central (leptoméninges). Dans la peau, ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux (Figure 6). Les mélanocytes sont des cellules différenciées et spécialisées dans la production de la mélanine, un pigment qui intervient dans la protection contre les rayonnements ultraviolets. La mélanine s'accumule dans des vésicules appelées mélanosomes qui sont transférées aux kératinocytes par les extensions dendritiques (9) . Les kératinocytes redistribuent ensuite ces vésicules dans les régions exposées au soleil pour protéger l'ADN des cellules de l'épiderme contre la capacité mutagène des rayonnements ultraviolets (10).

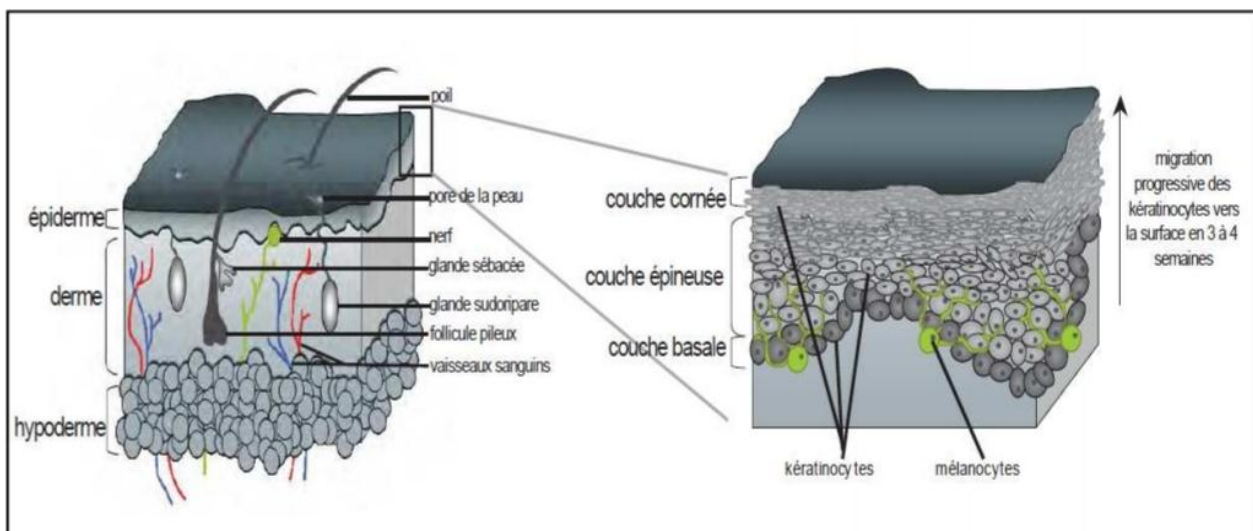


Figure 7 : les mélanocytes de la peau (11). (Les mélanocytes sains sont situés dans la couche basale de l'épiderme. Le schéma de gauche représente une coupe de peau avec les positionnements de l'hypoderme, du derme et de l'épiderme. Le schéma de droite représente l'épiderme composé de la couche cornée, de la couche épineuse et de la couche basale dans laquelle se situent les mélanocytes)

2. Mélanocytogenèse :

Les mélanocytes cutanés dérivent de la crête neurale (12) , structure transitoire des embryons des vertébrés, qui apparait à la jonction entre l'ectoderme et le tube neural. Les cellules de la crête neurale s'individualisent lors de la fermeture de la gouttière neurale pour ensuite migrer jusqu'à des sites précis où elles achèvent leur différenciation. Ainsi, au cours de l'embryogénèse, les cellules de la crête neurale, sous l'influence de multiples stimuli, sont à l'origine des mélanocytes fonctionnels (13).

Lors de l'embryogénèse, les mélanoblastes expriment une série de gènes de développement qui interviennent dans la survie des cellules du lignage mélanocytaire, dans une ou plusieurs étapes de leur développement (leur détermination, leur migration, leur prolifération) et enfin dans leur différenciation en mélanocytes. Parmi ces gènes, Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) est un facteur transcriptionnel qui active la transcription de certaines protéines mélanocytaires dont les enzymes-clés de la mélanogenèse, tyrosinase et TRP1 et qui intervient dans la survie des mélanocytes par le biais de la régulation de Bcl2 (14) . Le gène PAX3 joue également un rôle primordial dans la différenciation mélanocytaire (15) (16).

Par ailleurs, le récepteur à la tyrosine kinase situé à la surface des mélanocytes, appelé C-KIT et son ligand le SCF (Stem cell factor) produit par les kératinocytes, sont impliqués dans la prolifération et la survie des mélanoblastes (17). D'autres facteurs interviennent également dans la différenciation et la survie mélanocytaire au cours de l'embryogénèse comme le produit du gène SLUG (18), le récepteur de l'endothéline B, et son ligand, l'endothéline 3.

3. Mélanogenèse :

- Contrôle enzymatique de la mélanogenèse:

La fonction principale des mélanocytes différenciés est de produire les pigments mélaniques. Ce processus, appelé « mélanogenèse » met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des mélanines dans des organites spécialisés appelés les « mélanosomes » (19).

Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la tyrosinase related protein TRP1 ou oxydase de l'acide dihydroxyindole carboxylique et la TRP2 ou DOPA chrome tautomérase (20) (21). Elles possèdent environ 40% d'homologie dans leur séquence en acides aminés. Néanmoins, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (22).

- Principaux types de mélanine:

Les mélanines produites sont classées en deux grands types, les eumélanines et les phaeomélanines (23) :

- Les eumélanines sont des mélanines de haut poids moléculaire, de couleur brune ou noire, insolubles dans la plupart des solvants. Elles résultent de la polymérisation oxydative de divers précurseurs indoliques à structure cyclique dérivés de la dopaquinone, en particulier la 5,6-dihydroxyindole (DHI). Leur couleur noire ou foncée découle de leur structure cyclique qui piège la lumière;
- Les phaeomélanines sont des mélanines de coloration jaune orangées, solubles dans les bases, ayant des teneurs élevées en azote et en soufre. Elles proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopa;
- Les mélanines « mixtes »: la classification biochimique des mélanines en deux types bien distincts est schématique. Il a été montré qu'une copolymérisation impliquant des monomères d'eumélanines et de phaeomélanines peut survenir in vivo, avec un mélange en quantité variable des deux types de pigments.

➤ Rôle physiologique des mélanines:

- Pigmentation constitutionnelle de la peau, des cheveux et des poils.
- Pigmentation facultative ou bronzage.
- Action photo protectrice.
- Le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans des processus immunitaires cutanés.
- En chélatant les agents toxiques (ce sont des agents chimiques et pharmacologiques qui s'accumulent dans les tissus contenant des mélanines), les mélanocytes pourraient avoir une fonction protectrice vis-à-vis des effets délétères de ces produits (24).

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

Tableau 3 : classification des phototypes chez l'homme. (25)

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

Le phototype correspond pour chaque individu à la fois à son aptitude au coup de soleil (érythème actinique) et à sa pigmentation (bronzage). Il est imparfaitement en relation avec la carnation de la peau, la couleur des cheveux, la présence de taches de rousseur ou la couleur des poils.






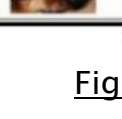
Phototypes	
	Phototype I Cheveux roux, Peau laiteuse qui brûle sans bronzer
	Phototype II Cheveux blonds clairs, peau claire qui brûle puis bronze peu
	Phototype III Cheveux blonds foncés à châtain, peau claire qui brûle puis bronze bien
	Phototype IV Cheveux bruns, Peau mate qui bronze sans brûles
	Phototype V Cheveux très bruns, Peau mate qui bronze sans brûler
	Phototype VI Cheveux noirs, Peau noire

Figure 8 : Classification simplifiée des phototypes cutanés. (5)



Figure 9 : Représentation des 6 phototypes ; 1 – phototype I ; 2 – phototype II ; 3 – phototype III ; 4 – phototype IV ; 5 – phototype – V ; 6 – phototype VI. (5)

CHAPITRE III : les principales anomalies génétiques impliquées

dans le mélanome :

Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome

- *Voie B-raf*: 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle
- *Voie C-kit (CD117)* : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome.
- *Voie CDKN2A/p16 and p14/ARF* : 35% à 40% des mélanomes familiaux.
- *_Voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR.*

1- Voie B-raf : (26)_ (27)

Le gène BRAF fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine qui aide à transmettre des signaux chimiques depuis l'extérieur de la cellule vers le noyau de la cellule. Cette protéine fait partie d'une voie de signalisation connue sous le nom de la voie RAS/MAPK, ce qui permet de commander plusieurs fonctions cellulaires importantes. Plus précisément, la voie RAS / MAPK régule la croissance et la division (prolifération) des cellules, le processus par lequel les cellules matures pour exécuter des fonctions spécifiques (différenciation), le mouvement des cellules (de migration), et l'autodestruction des cellules (apoptose).

La signalisation chimique par cette voie est essentielle pour le développement normal avant la naissance.

Ce gène [9] code pour une sérine-tyrosine kinase. Le B-raf se localise au niveau du bras long q du chromosome 7 (7q34) entre deux gènes appelés NDUFB2.

Sa taille recouvre approximativement 199.622 bases et code pour une protéine (B-raf) de 766 acides aminés.

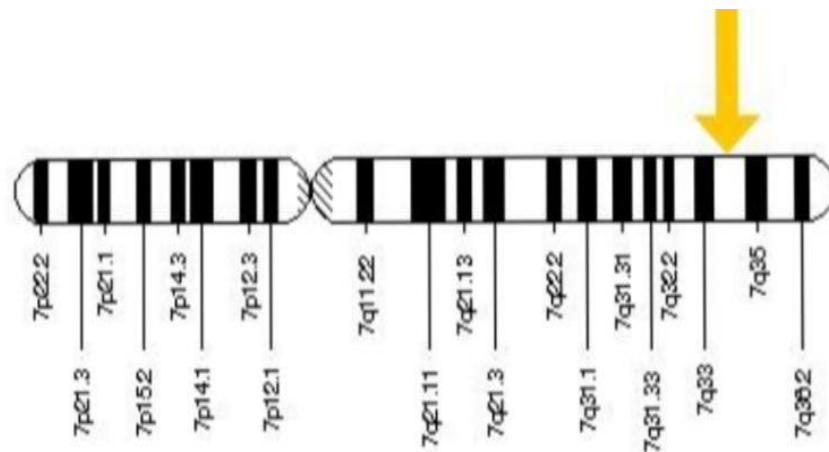


Figure 10 : localisation du gène B-raf sur le bras long q du chromosome 7.

Les mutations de BRAF sont retrouvées dans 50 à 60% des mélanomes, le plus souvent dans les sites où l'exposition solaire est intermittente et non chronique (28). La mutation intéresse dans 90% des cas le domaine BRAF kinase sur l'exon 15 et aboutit à la substitution de l'acide glutamique pour la valine en position 600 de la protéine BRAF (V600E) (29). Cette mutation peut être détectée par séquençage direct du gène ou par PCR quantitative. Récemment, des inhibiteurs sélectifs de la forme active mutée de BRAF ont été développés et ont montré des rémissions (régressions des métastases du mélanome) très rapides chez 70 à 80% des patients avec un intervalle sans progression moyen de plus de six mois (30).

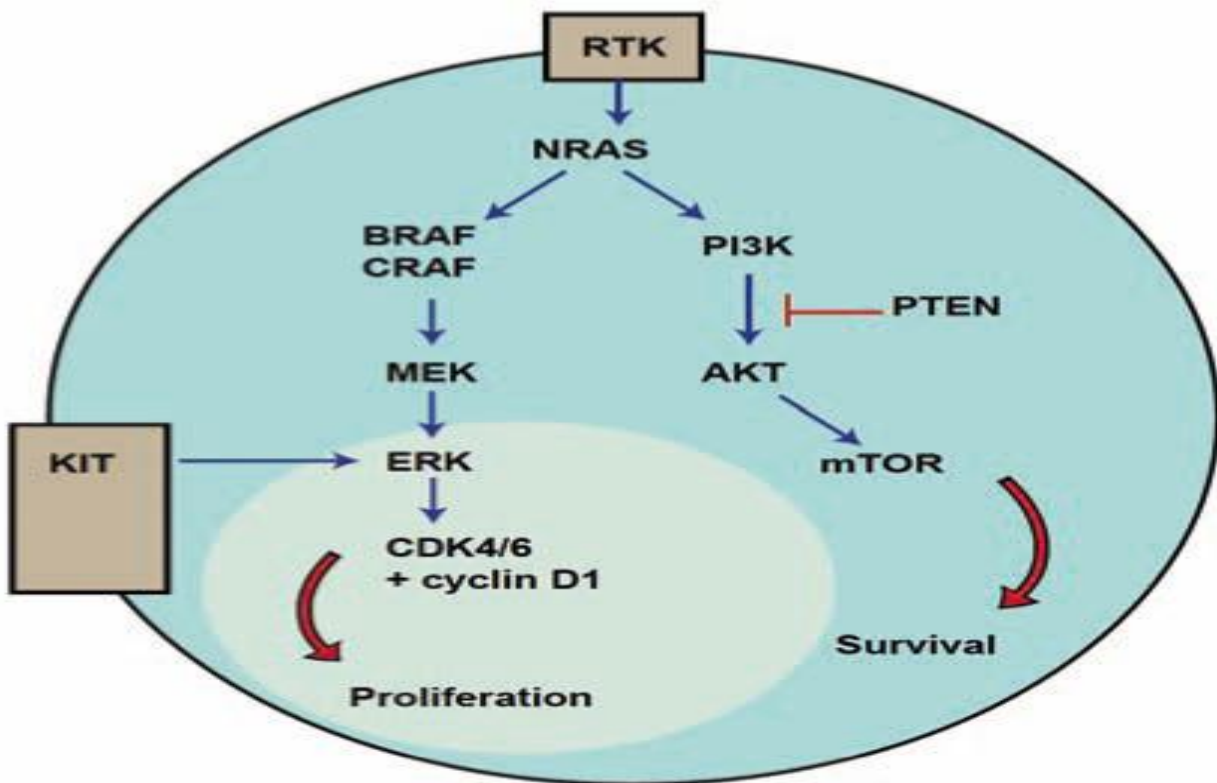


Figure 11 : Les voies de signalisation mitogen activated protein kinase (MAPK) et PI3K/akt et leur rôle dans le contrôle de la prolifération et la survie des mélanocytes (31) Les mutations activatrices des mélanomes ont été détectées dans RAF, NRAS et KIT. D'autres anomalies sont la délétion de PTEN et l'augmentation de l'expression de CDK4 et de la cycline D1.

2- Voie C-kit :

Le gène *KIT* code pour un récepteur de tyrosine kinase qui joue un rôle important dans la prolifération, le développement et la survie des mélanocytes (32) (33).

C-kit est exprimé par les mélanocytes normaux qui dérivent des mélanoblastes (cellules précurseurs) et migrent à partir de la crête neurale à l'épiderme et aux follicules pileux (34).

Cette migration est favorisée par le complexe C-kit-SCF (35) (36) (37). Une mutation inactivatrice de ces derniers est accompagnée par l'apparition de lésions dépigmentées. Ces constatations soulignent le rôle critique du C-kit dans le développement des mélanocytes ainsi que dans la survie et la prolifération des mélanocytes pigmentés matures. *C-KIT* est amplifié ou muté dans un sous-groupe de mélanomes, en particulier ceux développés sur les régions du corps faiblement exposées aux rayons UV comme les extrémités et les muqueuses (38). Plusieurs essais cliniques testant des inhibiteurs de c-KIT sont en cours chez des patients porteurs d'anomalie de ce gène.

Les travaux ont prouvé que la perte d'expression du C-kit était retrouvée dans les mélanomes localisés ainsi que les mélanomes métastatiques (39). 70% de la lignée mélanocytaire perd l'expression du C-kit.

L'activation de cette voie passe par la stimulation de la voie MAPK (voir schéma) (40), cette dernière est activée grâce à la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs en transmettant leurs signaux grâce à la voie GTP-ase-Ras (41). Une fois la voie GTP est activée, elle active à son tour la voie Ras qui agit sur de nombreux effecteurs, dont les gènes RAF de la famille des sérines-tyrosines-kinases.

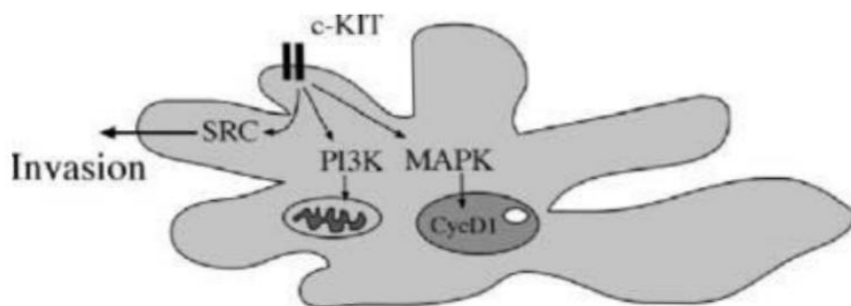


Figure 12 : Rôle du C- kit .

La mutation du C-kit est observée dans un sous groupe particulier : les mélanomes Acrolentigineux, les mélanomes des muqueuses et dans les mélanomes développés avec une exposition solaire chronique. Ce groupe représente une très faible proportion des mélanomes dans les populations blanches. En revanche, il constitue le principal type de mélanome des populations asiatiques. La fréquence globale de la mutation oscille entre 15 à 30 % dans ce type de mélanome selon les études (9 à 23% des cas des mélanomes Acrolentigineux, et 15 à 27% des mélanomes muqueuses) (42) (43).

Dans une étude présentée dans les journées de la dermatologie de Paris 2010 (44) a montré que sur les 100 tumeurs étudiées, les mutations KIT ont été détectées dans 2,7% (1 /37) des mélanomes Acrolentigineux, 20% (2/10) des mélanomes malins vaginaux, 0% des mélanomes malins de la sphère ORL (0/23) et 0% des mélanomes malins anaux (0/6).

3- Voie CDKN2A/p16 et p14/ARF :

Le gène majeur associé à un mélanome est CDKN2A / p16, un inhibiteur de kinase cycline-2A de la charge, qui est situé sur le chromosome 9p21. Ce gène a plusieurs noms (MTS1, INK4 et MLM) et est communément appelé par le nom de sa protéine p16. Ce gène suppresseur de tumeur a été intensivement étudié dans les familles de cas multiples et en série basée sur la population des cas de mélanome.

CDKN2A contrôle le passage des cellules à travers le cycle cellulaire et fournit un mécanisme pour maintenir les cellules endommagées à la G1/S point de contrôle afin de permettre la réparation des lésions de l'ADN avant la réplication cellulaire. La perte de fonction de la tumeur des gènes suppresseurs—un bon exemple de ce qui est CDKN2A—est une étape critique dans la carcinogenèse des nombreux systèmes tumoraux. CDKN2A code pour deux protéines, p16INK4a et p14ARF, deux inhibiteurs de la sénescence cellulaire.

Des mutations dans compte CDKN2A pour 35% à 40% des mélanomes familiaux (45). Une grande série de Grande-Bretagne de cas ont constaté que les mutations CDKN2A étaient présentes dans 100% des familles avec sept à dix personnes atteintes de mélanome, de 60% à 71% des familles avec quatre à six cas, et 14% des familles avec deux cas (46). Une étude similaire d'individus grecs atteints de mélanome, a trouvé des mutations CDKN2A dans 3,3% des cas avec un seul mélanome, 22% des cas de mélanome familial, et 57% des personnes avec des mélanomes multiples (47). La fréquence des mutations de CDKN2A est aussi élevé que 22% dans les familles avec deux cas de mélanome qui ont d'autres caractéristiques de mélanome héréditaire, comme un âge au moment du diagnostic de moins de 50 ans ou un ou plusieurs individus diagnostiqués avec des mélanomes multiples (48). De nombreuses mutations signalées parmi les familles sont composées de mutations fondatrices, qui sont uniques à des populations spécifiques et les zones géographiques d'où elles proviennent (49) (50).

4– Voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR :

Le gène *PTEN* est un gène suppresseur de tumeur qui est muté dans 10–20% des mélanomes primaires souvent en association avec une mutation de BRAF. Il est aussi responsable du syndrome de Cowden associant des hamartomes multiples et

des tumeurs malignes. L'activation de la voie de signalisation AKT supprime l'apoptose et son inhibition pourrait avoir des implications thérapeutiques en association avec l'inhibition de la voie de signalisation MAPK. La kinase mTOR régule l'activité de AKT par un mécanisme direct de *feedback*. Son effet sur l'activité de AKT va dépendre de la composition du complexe mTOR en une forme activatrice ou inhibitrice. L'inhibition de la voie de signalisation mTOR au moyen de petites molécules analogues de la rapamycine n'a pas encore démontré d'activité dans les essais cliniques (51).

5- Les autres gènes impliqués dans le mélanome :

a) Le gène NRAS :

Il est impliqué dans la voie de signalisation des MAP Kinase. La mutation du gène NRAS est retrouvée dans 56% des naevi congénitaux, 33% des mélanomes cutanés primitifs et 26% des mélanomes métastatiques. Certaines études ont suggéré que la mutation du gène NRAS est corrélée à la survenue de métastases et la progression du mélanome. D'autres études ont démontré le rôle du NRAS dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes cutanés avec exposition solaire (52).

b) Le gène L'EGFR : (53)_(54)

L'EGFR fait également partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Le gène de l'EGFR est localisé sur le chromosome 7p12, et code une glycoprotéine transmembranaire. Il est exprimé de façon normale dans certains tissus notamment les cellules épithéliales et glandulaires. En effet, l'EGFR joue un rôle clef dans la stimulation et la prolifération tumorale, l'angiogénèse, l'invasion tumorale, la survenue de métastases et l'inhibition de l'apoptose .L'EGFR est fréquemment hyper-exprimé et son muté ou amplifié dans de nombreuses tumeurs notamment les cancers mammaires, les cancers gastro-intestinaux, les gliomes, les carcinomes épidermoïdes

pulmonaires et les cancers de la vésicule biliaire. L'expression du gène EGFR est aussi présentée dans différents stades de développement des mélanomes. Ainsi Koprowski et collaborateurs ont été les premiers à rapporter que l'EGFR est hyper-exprimé dans des stades tardifs de mélanomes. Aussi Elder et collaborateurs ont objectivé que son expression est accrue dans les mélanomes primitifs à partir de la phase horizontale jusqu'à la phase verticale de la prolifération tumorale mélanique. D'autres études n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. Bien que l'EGFR ait été le premier marqueur de métastase utilisé dans les mélanomes, son rôle reste toujours controversé.

c) Le gène MC1R : (55)-(56)

Connu comme le récepteur de l'hormone stimulant les mélanocytes alpha, est situé sur le chromosome 8.

Les mutations partielles sont associées non seulement avec les cheveux rouges, la peau claire, et les pauvres bronzages, mais aussi un risque accru de cancer de la peau indépendant de la pigmentation cutanée. Une méta-analyse complète de plus de 8000 cas et 50 000 contrôles ont montré le plus grand risque du mélanome chez les personnes atteintes MC1R variantes associées avec les cheveux rouges. Cependant, cette association reste controversée. Une autre méta-analyse a montré que le risque de mélanome est le plus élevé chez les individus porteurs variantes de MC1R et ont phénotypes généralement considérées comme protection pour le mélanome, y compris une bonne capacité de bronzage, les cheveux plus foncés, et la peau plus foncée.

d) Le gène CD4 et CD6 : (57)-(58)-(59)

CDK4 et CDK6 associé aux kinases cycline-D associés afin d'accélérer le fonctionnement du cycle cellulaire. La phosphorylation de la protéine rétinoblastome (Rb) dans G1 par des facteurs de transcription de presse kinases cycline-dépendantes, ce qui induit l'expression des gènes et des changements métaboliques qui précèdent

la réplication de l'ADN, permettant ainsi à la cellule de progresser à travers le cycle cellulaire. Ces gènes sont d'une importance conceptuelle car ils sont dans la même voie de signalisation comme CDKN2A.

La mutation de CDK4 affecte la liaison de p16 avec son inhibition subséquente de la fonctionnalité de CDK4. Avec activation constitutive de CDK4 lignée germinale, CDK4 agit comme un oncogène dominant. Malgré sa ressemblance fonctionnelle pour CDK4, des mutations germinales dans CDK6 n'ont pas été identifiées dans toutes les tribus de mélanome.

e) Le gène MITF : (60)_(61)

Le séquençage du génome entier a conduit à l'identification d'un variant d'E318K dans le gène microphthalmie associée facteur de transcription (MITF) dans une famille avec sept cas de mélanome. MITF est un facteur de transcription qui a été montré pour réguler plusieurs gènes importants dans la fonction de mélanocytes et la variante E318K altère la liaison normale de MITF. La variante E318K a été trouvée dans trois des sept cas de mélanome testés dans cette famille et était présent à une fréquence beaucoup plus élevée dans les cas de mélanome que les témoins. Six familles supplémentaires sur 182 familles négatives pour CDKN2A et CDK4 mutations étaient porteuses de la variante. Une étude complémentaire a trouvé six personnes avec la variante E318K dans une cohorte de 168 personnes avec un mélanome.

Les études de population en Australie et au Royaume-Uni, comprenant des 3920 cas et 4036 témoins ont montré un risque deux fois accru de mélanome chez les porteurs de la variante de E318K.

Toutefois, ces données restent controversées. Des études ultérieures dans une population polonaise de 4266 patients atteints de cancer et 2114 témoins n'ont pas trouvé aucune association avec un mélanome.

f) Le gène POT 1 : (62)_(63)

La mutation du gène POT1 a été trouvée dans 5 de 56 familles de mélanome indépendants en provenance d'Italie. Cette variante n'a pas été observée dans plus de 2000 contrôles italiens.

Les mutations POT1 ont été trouvées dans environ 4% des familles de mélanome qui n'avaient pas de mutation de CDKN2A ou CDK4, ce qui suggère qu'il peut être un gène fréquemment muté dans le mélanome héréditaire.

g) Le gène TERT (Telomerase reverse transcriptase) : (64)_(65)

Une étude a rapporté des mutations qui ont augmenté l'activité du promoteur dans la même région du promoteur de TERT dans 50 des 70 mélanomes sporadiques.

Des mutations similaires ont été observées dans 16% d'un ensemble diversifié de lignées cellulaires de cancer (y compris de l'ovaire, du rein, de la vessie, et des bronches), ce qui suggère que cela pourrait être une mutation d'activation commun à plusieurs types de cancer alors que la fréquence de cette mutation dans les familles de mélanome n'a pas encore été étudiée.

CHAPITRE IV : Epidémiologie

1 – La fréquence :

L'incidence du mélanome a augmenté partout dans le monde ces dernières trente années.

En Europe, l'incidence du mélanome de la peau est hétérogène selon les pays et diminue selon un gradient Nord-sud.

Le taux d'incidence estimé en 2008 varie de 21,9 mélanomes pour 100 000 femmes au Danemark à 2,0 en Grèce et de 16,1 mélanomes pour 100 000 hommes en Suède à 2,5 en Grèce. Parmi les 27 pays européens, la France est classée pour cette même année au 20 ème rang pour l'homme et au 15ème rang pour la femme.

Les mélanomes cutanés représentent la 14 ème et 12 ème cause de décès chez la femme et chez l'homme avec, respectivement, 720 et 900 décès estimés pour l'année 2011. (66)

Aux Etats-Unis d'Amérique, le mélanome présente 4% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées en 2004, avec un nombre de cas de 55100 . Par contre, les zones les moins touchées sont principalement l'Asie et L'Afrique. (67)

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations. (68)

En ce qui concerne les mélanomes muqueux, ils représentent 0,03% de la totalité des cancers au monde et 5% de l'ensemble des mélanomes. L'exposition solaire n'a aucun rôle pathogénique dans ce type de lésion.

Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les 44 autres pays de Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. En fait, les statistiques officielles sont rares. Néanmoins, on rapporte que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Casablanca et de Rabat, donnant un taux d'incidence de 0,048 cas/100.000 habitants/an. Selon une étude publiée en 2007, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome cutané représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2007 (69) (70)

A Meknès, cette fréquence est estimée à 5,2% de l'ensemble des cancers cutanés selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail.

Le mélanome occupe le troisième rang, après les carcinomes primitifs et les sarcomes. (71)

Dans notre série, il représente 4,2 % de l'ensemble des cancers cutanés.

Ces résultats rejoignent les données de la littérature malgré le caractère étroit de nos échantillons.

2- Le sexe ratio :

Le mélanome malin semble plus fréquent chez la femme, mais cette différence n'est pas retrouvée dans toutes les statistiques. Ainsi, dans les pays occidentaux, le taux d'incidence est de 9,5/100 000 habitants/an chez la femme et 7,6 chez l'homme, ce qui représente un sex-ratio homme/femme de 0,8. (72)

De même, dans notre série, parmi les 12 cas explorés, il y avait 4 hommes et 8 femmes, le sexe ratio H/F était donc 0.5H/1F.

3- L'âge :

L'âge moyen d'apparition du mélanome est de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme (73).

Au Maroc, L'âge moyen, tout sexe confondu est de 50 ans (74).

L'âge moyen de nos patients est de 58,5 ans, il rejoint les données de littérature.

4- La topographie :

Le mélanome prédomine au niveau du thorax chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme (75).

Le mélanome ne se limite pas à la peau, il peut survenir au niveau des muqueuses (notamment buccale, ano-rectale et vulvo-vaginale), de certaines structures oculaires (uvéa, choroïde, rétine), ainsi qu'au niveau de l'oreille interne et des leptoméninges (76).

Dans notre série, on constate que la localisation acrale est la plus fréquente (41%).

CHAPITRE V : L'étude clinique :

1- L'examen clinique :

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit La règle de l'ABCDE, introduite la première fois par Friedman. RJ en 1985 comme la règle ABCD, puis élargi en 2004 par Abbasi.NR à la règle ABCDE qui englobe plusieurs caractéristiques cliniques du mélanome : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D=diamètre; E = évolutivité.

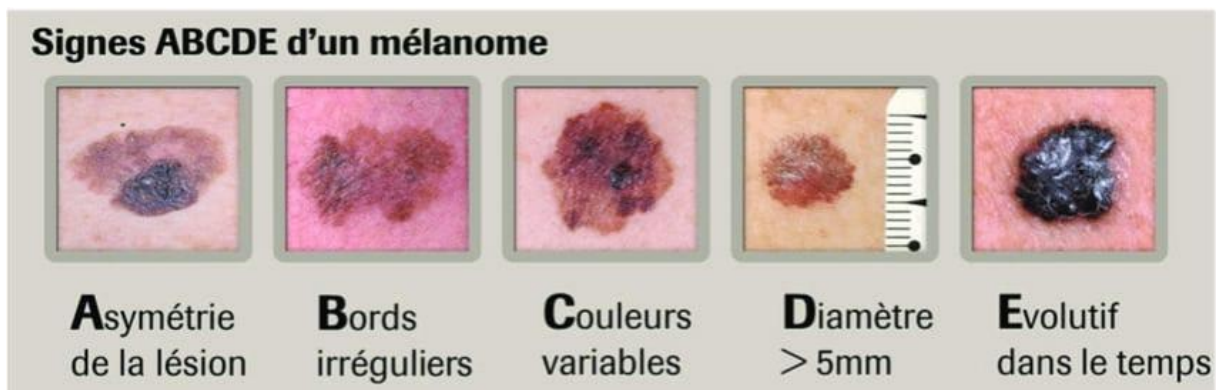


Figure 13 : règle de l'ABCDE (77)

Une lésion susceptible d'être un mélanome si ces critères cliniques sont présents :

- Asymétrie: La moitié de la lésion ne correspond pas à l'autre moitié
- Bords irréguliers : Les bords sont en guenilles, entaillé ou floue.
- Variation de la couleur : pigmentation n'est pas uniforme et peut afficher des nuances de beige, brun, ou noir; blanc, rouge, bleu.
- Diamètre: Un diamètre supérieur à 6 mm est caractéristique, bien que certains mélanomes peuvent être de plus petite taille; toute croissance dans un naevus mérite une évaluation.

- Évolution : Les changements dans la lésion au fil du temps sont caractéristiques, ce facteur est essentiel pour le mélanome nodulaire ou le mélanome achromique (non pigmentée), qui peuvent ne pas présenter les critères ABCD ci-dessus.

La règle ABCDE a une grande précision dans le diagnostic lorsqu'il est utilisé en combinaison, les lésions présentant ces caractéristiques (ABCDE) doivent être considérées comme un mélanome potentiel, bien que un naevus atypique / dysplasique peut être difficile de les distinguer cliniquement (78).

L'utilisation plus récente du signe de vilain petit canard peut aider à la détection des lésions qui ne répondent pas aux critères ABCDE classiques).

le concept de vilain petit canard se base sur le principe que lorsque une "tâche" n'est pas comme les autres est souvent suspect d'être maligne, cette réalisation clinique a souligné l'importance non seulement de l'évaluation de la morphologie de la lésion en question mais aussi en le comparant à celui des lésions environnantes et à la recherche d'une valeur aberrante dans le fond des naevi ayant une apparence semblable, ce concept se base sur le principe que toute lésion différente des autres devrait être considérée comme un naevi suspect (79).

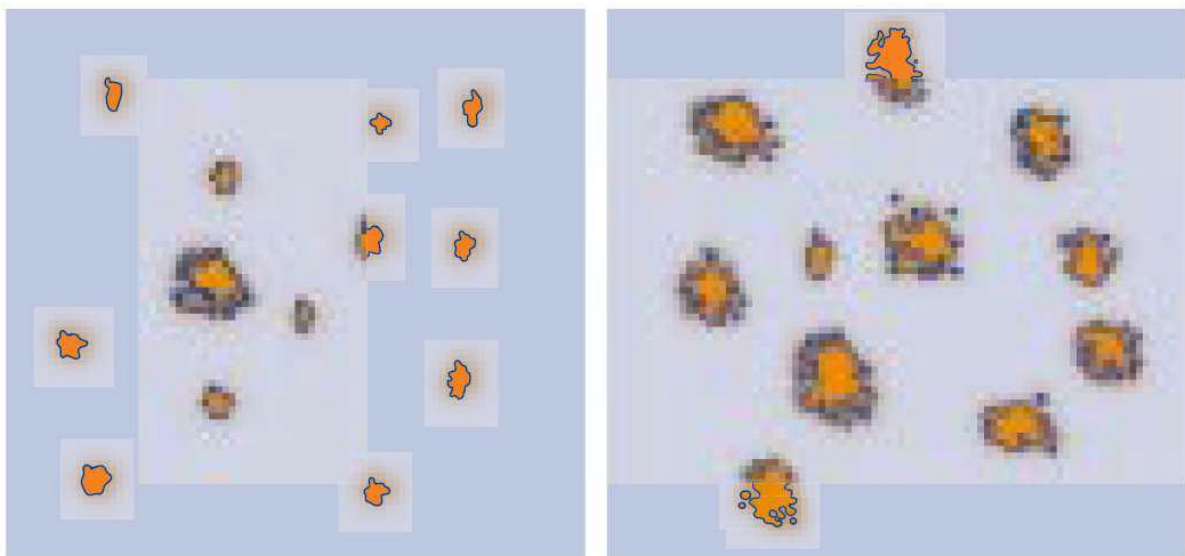


Figure 14 : Le Vilain petit canard (80)

2- La dermatoscopie :

La Dermatoscopie est une méthode non invasive qui permet l'évaluation in vivo des couleurs et des microstructures de l'épiderme, la jonction dermo-épidermique et le derme papillaire non visibles à l'oeil nu. L'identification de modèles du diagnostic spécifiques est liée à la répartition des couleurs et des structures dermatoscopiques qui peut mieux indiquer la malignité ou la bénignité d'une lésion pigmentée de la peau. L'utilisation de cette technique offre une aide précieuse dans le diagnostic des lésions cutanées pigmentées. En raison de la complexité, cette méthodologie est réservée pour les cliniciens expérimentés.

L'examen dermatoscopique est hautement opérateur-dépendant et il repose sur une analyse de distribution de couleur comme reflet de la malignité et il est donc soumis aux mêmes pièges lorsque la couleur reflète mal ou pas le désordre architectural de la tumeur.

En outre, le diagnostic des tumeurs pigmentées nodulaires ou purement dermiques demeure difficile avec la dermoscopie dont le domaine de visualisation s'étend essentiellement jusqu'au le derme papillaire.

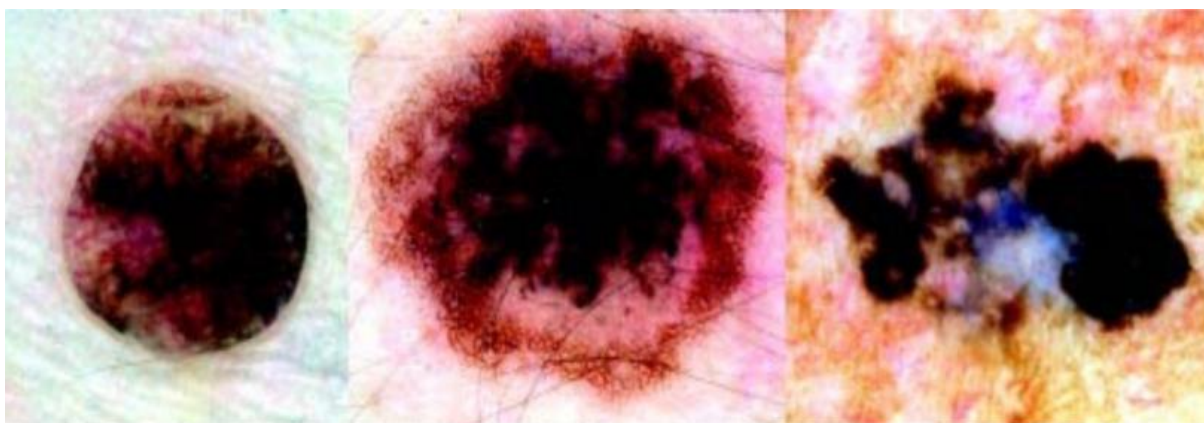


Figure 15: Images dermatoscopiques (de gauche à droite) un naevus banal, un naevus dysplasique, et un mélanome (81)

CHAPITRE VI : L'anatomopathologie :

1 – Types histologiques :

Les principaux types Histologiques du mélanome :

La classification des 4 types principaux de mélanomes est basée sur l'examen anatomopathologique. Un mélanome peut se développer :

– soit en 1 temps (phases verticale et horizontale synchrones). C'est le cas du mélanome nodulaire ;

➤ **le mélanome nodulaire :**

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



Photo 4 : Mélanome de type nodulaire(68).

- soit en 2 temps (phase horizontale puis verticale), comprenant :

➤ **le mélanome superficiel extensif (SSM):**

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

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

- 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.



Photo 5 : Mélanome de type SSM (82)

➤ **le mélanome acro-lentigineux :**

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

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

Aspects cliniques du mélanome acral :

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

- **Mélanome acral non unguéal :**

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



Photo 6 : Mélanome acro-lentigineux non unguéal (83).

- Mélanome unguéal (84):

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



Photo 7 : mélanome acral de type unguéal (85).

➤ **le mélanome de Dubreuilh ou Lentigo malin :**

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



Photo 8 : Mélanome de Dubreuilh (87).

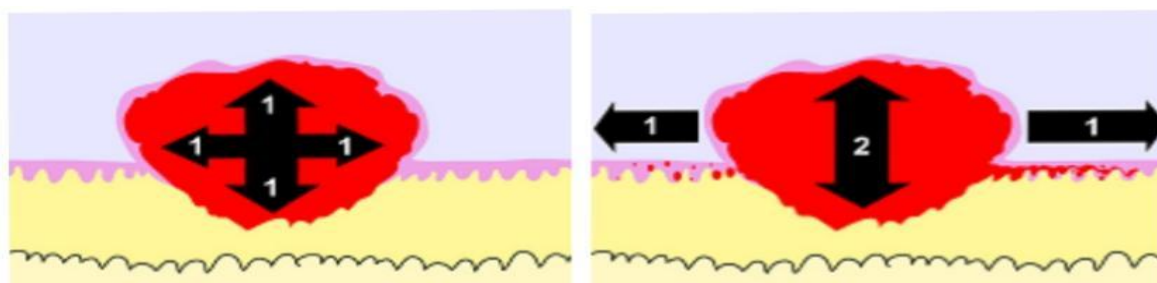


Figure 16 : le développement du mélanome schéma gauche : en 1 phase , schéma droit : en 2 phases.



Figure 17 : coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome (88).

La composante mélanocytaire intra-épidermique latérale est le témoin histologique du développement en 2 phases. La classification est basée sur l'architecture de cette composante intra-épidermique latérale et sur la localisation du mélanome : en peau exposée au soleil de façon chronique, en peau acrale (paumes et plantes), ou autre type de peau (peau exposée au soleil de façon intermittente mais intense).

Cette architecture est :

- soit « pagétoïde » (ressemblant à une maladie de Paget) : le mélanome est alors classé en SSM quel que soit le type de peau ;
- soit « lentigineuse » (multiplication des mélanocytes le long de la basale épidermique), le mélanome est classé :
 - en ALM en peau acrale,
 - en LMM en peau exposée au soleil de façon chronique (principalement visage).

2- Les facteurs histo-pronostiques :

a) L'épaisseur tumorale ou indice de Breslow :

Elle est évaluée par l'indice de Breslow, qui est un score permettant d'évaluer le pronostic de survie globale à cinq ans d'un malade atteint d'un mélanome. L'épaisseur maximale de la tumeur se mesure sur une coupe histologique colorée standard.

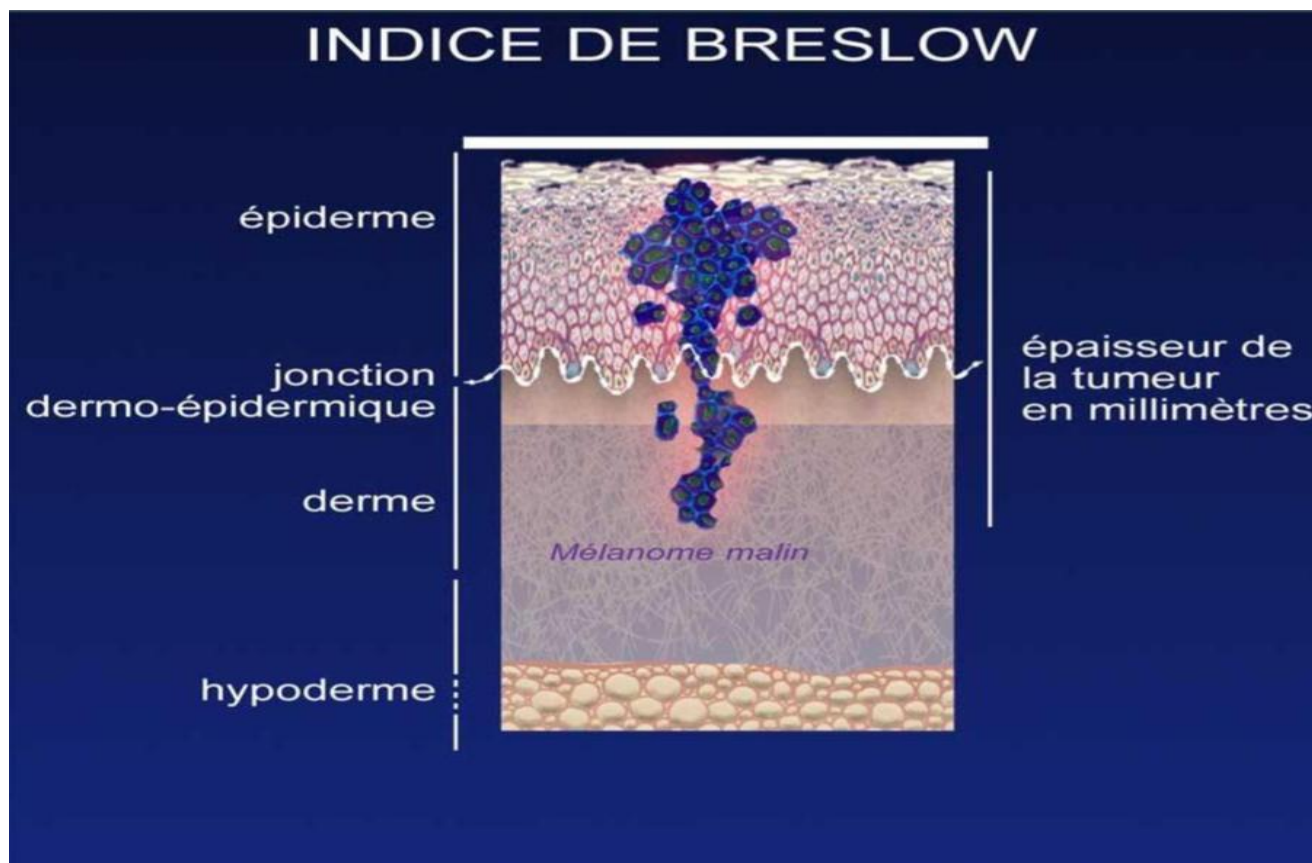


Figure 18 : l'indice de Breslow

On ne mesure le Breslow que pour les mélanomes envahissant le derme et non pour les mélanomes in situ.

La mesure s'effectue au microscope avec l'aide d'un micromètre oculaire. On mesure la zone la plus épaisse depuis la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde en évitant de mesurer au niveau des annexes (89). Chaque grossissement correspond un coefficient multiplicateur par lequel il faut multiplier le

nombre de divisions de l'échelle du micromètre. L'épaisseur est donnée en mm. Si la tumeur est ulcérée, la mesure débute depuis le fond de l'ulcère.

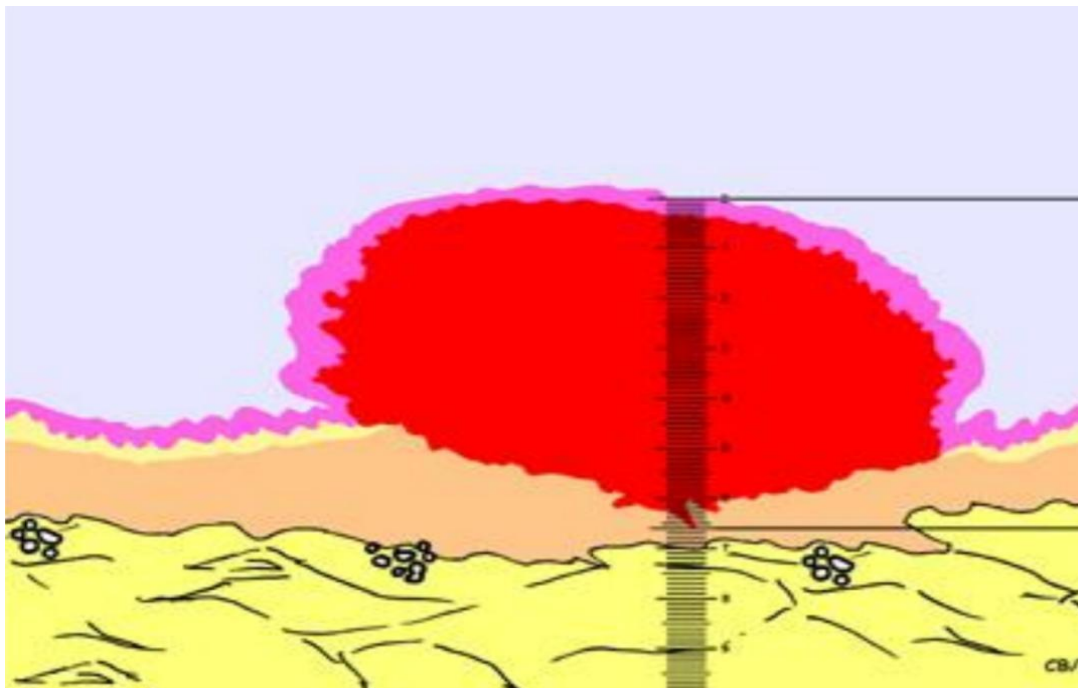


Figure 19 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow. (90)

L'indice de Breslow est le principal critère pronostique avec une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité (91) (92). Il est aussi universellement utilisé pour déterminer la marge de sécurité de la reprise de la cicatrice et pour décider quel patient va bénéficier ou non de la technique du ganglion sentinelle. Cet indice cumule en fait une multitude d'événements biologiques distincts responsables de l'agressivité tumorale.

b) L'ulcération :

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative importante quelle que soit l'épaisseur de la tumeur (93).

c) Niveau d'invasion de Clark :

Il est déterminé selon le niveau de pénétration de la tumeur dans les différentes « couches de la peau ». Sa valeur pronostique est moindre que celle du Breslow.

On distingue 4 niveaux :

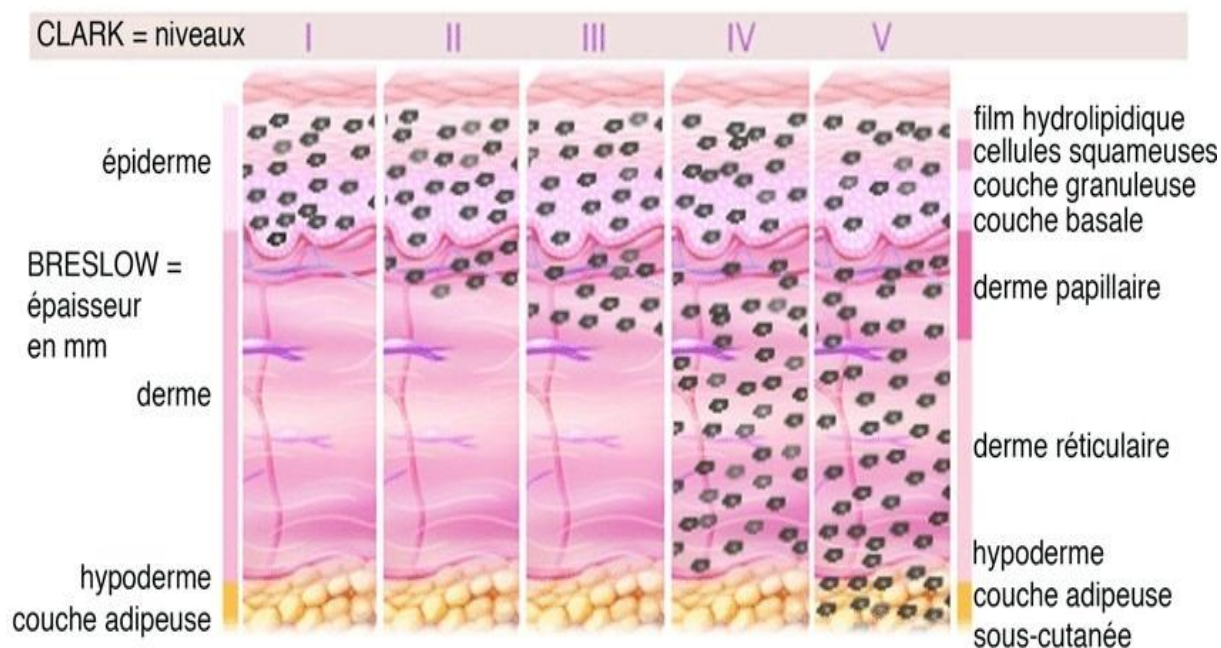


Figure 20 : Les niveaux d'invasion de CLARK (94).

- Le niveau I correspondant à une lésion intra-épidermique, c'est-à-dire, à un mélanome in situ;
- Le niveau II est caractérisé par une infiltration de quelques cellules mélanocytaires atypiques dans le derme papillaire;
- Le niveau III est une infiltration de tout le derme papillaire;
- Le niveau IV est un envahissement du derme réticulaire;
- Le niveau V correspond à une atteinte de l'hypoderme.

d) L'index mitotique :

Il défini histologiquement par le nombre de mitoses par mm² pour la classification des mélanomes de moins de 1 mm d'épaisseur.

Il s'agit du deuxième plus puissant facteur pronostique de la survie après l'épaisseur tumorale chez les patients avec un mélanome cliniquement localisé (stades I et II) (95).

e) Les satellites microscopiques :

Les satellites microscopiques sont assez rarement observés et sont définis comme des nids tumoraux de 0,05 mm de diamètre, situés dans le derme réticulaire, le tissu adipeux ou les vaisseaux et séparés de la tumeur invasive principale par du tissu normal. Ils sont associés à un risque augmenté de récurrences régionales et seraient également un facteur indépendant péjoratif de la survie (96).

f) L'infiltration lymphocytaire de la tumeur :

L'infiltrat lymphocytaire à l'intérieur du compartiment tumoral est analysé et catégorisé en trois groupes en fonction de la topographie et de la quantité de l'infiltrat. Il s'agit du concept de tumor infiltrating lymphocytes, «TIL» qui reflète la réponse immune de l'hôte. (97)

g) la Régression :

Elle est définie par l'absence focale de tumeur aux niveaux épidermique et dermique flanquée sur l'un ou les deux côtés par la présence de tumeur intra-épidermique et/ou dermique. Cette zone est marquée par un épiderme aminci, une fibroplasie, une inflammation chronique et des télangiectasies.

Il s'agit d'un facteur pronostique péjoratif controversé (98).

h) Invasion lymphovasculaire, angiotropisme et lymphangiogenèse :

L'invasion lymphovasculaire est définie par l'invasion des parois des vaisseaux et/ou des lymphatiques par les cellules tumorales . (99)

L'angiotropisme est défini comme la migration de cellules tumorales le long des vaisseaux sanguins et a été proposé comme une voie de métastatisation et pourrait être un facteur pronostique important (100).

La lymphangiogenèse tumorale ou prolifération de lymphatiques est un phénomène qui est associé au risque de métastase dans le ganglion sentinelle et à la progression tumorale (101) (102).

i) Le ganglion Sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle est utilisée depuis deux décennies pour le staging du mélanome et pour identifier les patients devant bénéficier d'un curage ganglionnaire. Le statu histologique du ganglion sentinelle est un puissant facteur pronostique de la survie globale (103) .

Le résultat de cet examen histologique à la recherche de micrométastases infracliniques du premier ganglion-relais dit « ganglion sentinelle » identifié par des méthodes scintigraphique et/ou colorimétrique est un marqueur pronostique indépendant de grande valeur (104).

j) Les facteurs pronostiques cliniques :

Le sexe, l'âge et le site de la lésion sont retenus dans de nombreuses analyses multifactorielles comme facteurs pronostiques indépendants. Cependant, ces critères ont des interrelations complexes et leur valeur pronostique paraît faible après prise en compte de l'indice de Breslow (105).

CHAPITRE VII : L'analyse immuno-histochimique

Les antigènes exprimés par les cellules du mélanome sont identifiés par des techniques immuno-histochimiques. Celles-ci sont applicables aux coupes déparaffinées.

1- L'anti-protéine S100 : (106)

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

2- Les anticorps anti-mélanomes : (107)_(108)_(109)_(110)

a) HMB 45 :

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

b) NKIC 3 :

N'apporte pas d'avantages par rapport à l'HMB45

c) Melan A :

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

d) KBA62 :

L'anticorps monoclonal KBA62 marque les lésions mélaniques bénignes et la plupart des lésions mélaniques malignes.

e) Tyrosinase :

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

f) MiTF (Facteur de transcription de la microphthalmie).g) MAGE .

Au total, l'anticorps le plus sensible est l'anti-protéine S100 suivi de l'antityrosinase (T311), puis de l'anti-Melan A (A103), puis de l'anti-MiTF (D5) et enfin de l'HMB 45 (anti-gp100). Les anticorps les plus spécifiques restent l'HMB45 et l'anti-MelanA.

3- Les autres anticorps :a) Ckit ou CD117:

c'est un récepteur à activité tyrosine kinase. Il est exprimé par les mélanocytes normaux. Il peut être exprimé surtout dans les mélanomes de type acraux et muqueux avec un marquage membranaire et cytoplasmique.

b) Vimentine :

La vimentine est positive dans les mélanomes et les naevi.

c) Marqueurs épithéliaux.

Dans notre travail , et par manque de moyens, l'immunohistochimie n'a pas été faite.

CHAPITRE VIII : Le compte rendu histologique :

Il doit préciser six critères jugés indispensables :

- Le diagnostic de la nature mélanocytaire et de la malignité.
- L'épaisseur maximale en millimètres selon la méthode de Breslow.
- Le niveau d'invasion (niveau de Clark)
- L'état des marges d'exérèse
- Les signes de régression : ils correspondent à la disparition partielle ou totale, locale ou globale des mélanocytes intratumoraux intraépidermiques.
- L'existence ou non d'une ulcération.

Les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent : l'existence d'embolies (Agglomérats de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins, lymphatiques intra et péri-tumoraux), Le neurotropisme, L'activité mitotique, Les atypies marquées, Les localisations satellites (correspond à des îlots tumoraux situés en dehors de la tumeur à n'importe quel niveau d'épaisseur cutanée dans un rayon de moins de 5 cm), Le type cellulaire, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, La croissance verticale ou horizontale (111) (112).

CHAPITRE IX : Bilan du mélanome et classification :

A) Bilan du mélanome :

Après le diagnostic d'un mélanome , un bilan d'extension est souvent proposé. Celui-ci va permettre de mieux définir les caractéristiques de la tumeur et son degré d'extension, et de sélectionner la prise en charge thérapeutique la mieux adaptée.

Le bilan initial comporte :

1- l'interrogatoire qui recherche :

- Les antécédents familiaux et personnels de mélanomes, d'autres cancers cutanés et de lésions naeviques.
- Les antécédents de coup de soleil sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
- Les éventuels signes fonctionnels de dissémination.

2- L'examen clinique complet qui doit comporter :

- L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou de naevus atypique (éventuellement complétée par une dermoscopie).
- L'évaluation du nombre de naevi et du phototype
- La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.

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

a) Une radiographie du thorax et une échographie abdominale :

Réalisées même dans le mélanome stade I dans le but de la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image fortuite (détection d'anomalie bénigne ou maligne). Mais la valeur de ces examens, en tant qu'imagerie de référence, est discutée et peut déboucher sur des compléments d'exploration invasifs (113).

b) Une Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdominale :

Semble être l'examen le plus adapté vu la supériorité de ses performances diagnostiques établie par plusieurs études (114).

c) L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM reste le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, osseuses et surtout cérébrales.

Cependant, elle n'offre aucun avantage pour la mise en évidence de lésions pulmonaires par rapport à la TDM (115).

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

d) L'échographie dite « ganglionnaire »: (116)(117)

L'échographie « dite ganglionnaire » avec une sonde de 7,5 à 10 MHz est plus sensible et spécifique que l'examen clinique.

Elle détecte des ganglions pathologiques de 3 à 4 mm pour lesquelles sa sensibilité est estimée à 93 % contre 71 % pour la palpation.

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

L'échographie locorégionale ganglionnaire est de plus en plus recommandée dans le bilan initial et le suivi, d'autant que la technique est sans risque et peu coûteuse mais elle ne se substitue pas à la technique du ganglion sentinelle. Son impact est fonction de la fréquence à laquelle il peut raisonnablement être mis en œuvre, qui dépend-elle même de son coût et de sa disponibilité.

e) Exérèse du ganglion sentinelle :

Cette technique peut être proposée quand le mélanome a une taille supérieure à 1 mm ou/et en présence d'ulcération. En effet, il peut arriver que des cellules cancéreuses aient colonisé le ganglion le plus proche de la tumeur ou ganglion sentinelle. On procède alors à son ablation afin de limiter la propagation de la maladie. Le ganglion prélevé fera l'objet d'analyses afin de déterminer la présence ou non de cellules cancéreuses.

Quand il y a une suspicion de propagation à d'autres ganglions au-delà du ganglion sentinelle, on réalise un curage ganglionnaire (118).

f) La cytoponction ganglionnaire :

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

g) Les examens biologiques :

Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en dehors des métastases (119).

h) La TEP/FDG et TEP/CT : (120)_(121)

La tomographie par émission de positons au 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) est une technique d'imagerie qui réalise, par un examen unique, le bilan d'extension du corps entier.

Grâce à l'activité métabolique glucidique élevée des mélanomes malins, elle permet une bonne discrimination entre tissu tumoral et tissus normaux. A noter que le cerveau, le cœur, les voies urinaires et les muscles peuvent montrer de manière physiologique une captation élevée du FDG ce qui conduit parfois à une interprétation faussement positive de la TEP. Il en est de même dans certains états inflammatoires

ou infectieux. Le risque de faux négatifs peut se rencontrer lors de métastases qui sont trop petites pour la résolution spatiale de la caméra et de lésions cachées par une activité métabolique cérébrale ou une excrétion urinaire normale. Ainsi, la TEP est plus sensible et plus exacte que les examens radiologiques conventionnels pour la détection des métastases à distance sauf pour les métastases cérébrales (IRM supérieure) ou pulmonaires (tomodensitométrie supérieure). Néanmoins, cet examen n'a pas de place pour le diagnostic des micrométastases ganglionnaires.

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

i) Les indications des examens complémentaires :

- Stade I : aucun examen d'imagerie
- Stades IIA et B : envisager une échographie locorégionale de la zone de drainage sans autre examen si le patient est asymptomatique.
- Stades IIC et III : échographie locorégionale de la zone de drainage et TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale peuvent être proposées.
+/- TEP-FDG au stade III

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'une radiographie thoracique, une échographie abdominale et ganglionnaire ainsi qu'une TDM thoraco-abdominopelvienne et cérébrale.

B) Classification du mélanome :

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (122) :

Tableau 3 : la Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC18

Stades	Les critères
Stade 0	Tumeur in situ
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Cette classification permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques.

CHAPITRE X : Evolution et pronostic

1- Evolution : (123)_(124)

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

L'évolution peut se faire soit vers une récurrence locorégionale, soit vers la constitution de métastases viscérales qui ne suivent pas forcément une récurrence locorégionale.

Dans 18 à 27 %, les premières métastases sont viscérales.

Les localisations des premières métastases à distance sont :

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

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des moyens de traitement efficaces. Au-delà de ce stade, les chances d'avoir un traitement curatif sont presque nulles, d'où l'intérêt d'un suivi pour les malades opérés pour un mélanome primitif. Les délais et fréquences de survenue d'une première métastase sont corrélés à l'indice de Breslow. La survenue d'une métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la possibilité de décès est maximum entre la deuxième et la troisième année post-opératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives.

2- **Pronostic** : (125)

Le pronostic du mélanome est redoutable. Comme déjà cité, son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyens thérapeutiques disponibles.

La nécessité de prédire le profil comportemental évolutif de ces cancers se révèle ainsi important. Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés ; certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. En gros, il s'agit de paramètres cliniques, histologiques et biologiques ou moléculaires.

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

CHAPITRE XI : Traitement et surveillance :

1- Les modalités du traitement :

a) Chirurgie :

La première exérèse a confirmé le diagnostic et précisé l'épaisseur du mélanome. Dans la majorité des cas, une reprise chirurgicale (préventive) est nécessaire. Les marges de la reprise d'exérèse seront adaptées à l'épaisseur du mélanome (126) :

- mélanome *in situ* : 0,5 cm ;
- mélanome de 0 à 1 mm : 1 cm ;
- mélanome de 1,01 à 2 mm : 1 à 2 cm ;
- mélanome de 2,01 à 4 mm : 2 cm ;
- mélanome > 4 mm : 2 à 3 cm.

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'a pas d'intérêt thérapeutique.

Des variations peuvent être nécessaires pour préserver la fonction dans les mélanomes des extrémités et de la face.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges.

b) Immunothérapie : (126)

L'immunothérapie par un interféron alpha (disposant d'une AMM dans cette indication), administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, débute rapidement après la chirurgie et dure entre 1 an et 18 mois selon la dose.

À la suite d'une prescription initiale hospitalière, le médecin traitant peut être amené à renouveler la prescription d'interféron alpha par voie sous-cutanée à titre ambulatoire.

La prescription d'interféron alpha nécessite une surveillance clinique et biologique (hémogramme, bilan hépatique (Transaminases, gamma GT), TSH, bilan lipidique).

c) Chimiothérapie et nouvelles molécules : (126)

Chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, plusieurs molécules de chimiothérapie sont disponibles : dacarbazine et fotemustine (en particulier en cas de métastases cérébrales).

Récemment, de nouvelles molécules ont été mises à disposition :

- l'ipilimumab, anticorps monoclonal, indiqué à ce jour dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en deuxième ligne ;
- le vemurafenib, thérapie ciblée en ATU8, indiquée dans le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600E et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée.

d) Radiothérapie : (126)

Elle constitue le traitement standard pour les métastases osseuses symptomatiques, éventuellement associée à la chimiothérapie ou à la chirurgie.

Dans le cadre des métastases cérébrales, elle peut également être utilisée seule ou après exérèse.

La radiochirurgie stéréotaxique ou des techniques équivalentes peuvent être utilisées en cas de petites lésions métastatiques peu nombreuses.

e) Traitement symptomatique : (126)

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques notamment pour les douleurs neuropathiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

f) Les thérapies ciblées :

Ces dernières années, une meilleure connaissance de la biologie du mélanome a permis de mettre en évidence plusieurs altérations génétiques à l'origine et au maintien de la cellule cancéreuse. La voie la plus importante dans le mélanome, activée dans 75% des cas, est la voie des MAP-kinases, faisant intervenir en cascade plusieurs protéines kinases comme les protéines RAF, MEK et ERK en aval des récepteurs de facteurs de croissance et des protéines Ras. Cette activation peut être consécutive à différentes mutations sur l'oncogène N-RAS (15% des cas), l'oncogène Braf (50 à 60% des cas).

Ces mutations sont surtout retrouvées sur le mélanome de type SSM et moins fréquemment sur les autres types de mélanome. La voie PI3 Kinase est également une voie de signalisation importante dans le mélanome qui peut être activée par délétion de PTEN ou par mutation d'AKT. Dans certains mélanomes (acrolentigineux, muqueux, dubreuilh), on observe dans 10 à 15% des cas une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur KIT.

1. Inhibition de la voie de signalisation BRAF : (127)

De nombreuses molécules inhibent les fonctions kinases de la protéine BRAF mutée ou l'une des protéines impliquées dans la cascade de signalisation.

Certaines de ces molécules sont en phase précoce de développement. PLX4032 ou RO 5185426 est un inhibiteur très spécifique et puissant de BRAF.

Cette molécule suscite énormément d'espoir avec un taux de réponse rapporté de 70% chez les patients dont le mélanome est muté sur BRAF. De tels résultats n'avaient jamais été observés jusqu'à présent dans le mélanome.

2. Inhibition du récepteur C-Kit : (128)

Les mélanomes muqueux et acrolentigineux ont peu de mutations de Braf ou Nras et au contraire sont porteurs de mutations (surtout exons 11 et 13) ou d'amplification de c-Kit.

Plusieurs inhibiteurs du récepteur Kit sont déjà commercialisés et sont actuellement testés dans les mélanomes présentant une mutation de c-KIT.

L'imatinib n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique mais il a été retenu par le GROUM : en traitement de 1ère ligne des mélanomes muqueux métastatiques avec mutation de c-kit ; en traitement de 2ème ligne des mélanomes métastatiques muqueux, acrolentigineux ou en zone exposée, avec mutation de c-kit, après échec de la Dacarbazine ou de la Fotémustine en cas de métastases du système nerveux central.

3. Inhibition de MEK (129)

MEK est une kinase agissant en aval de RAF sur la voie des MAPK. Plusieurs résultats préliminaires d'études utilisant des molécules anti MEK ont été présentés à l'ASCO 2011 (Gore L et al, abstr 3007 ; Leijen S et al, Abstr 3017 ; Houede N et al, Abstr 3019). Certaines de ces molécules auraient un effet inhibiteur à la fois sur RAF et sur MEK. Elles semblent bien tolérées et des réponses cliniques ont été observées. Une association d'anti-RAF et anti MEK dans une phase I-II incluant 45 patients a été rapportée (Infante JR et al, Abstr CRA8503).

La tolérance a été satisfaisante et de manière intéressante aucun CE n'a été observé. Une réponse anti tumorale a pu être rapportée mais est toujours en cours d'évaluation.

4. Inhibition de PI3Kinase (130)

L'activation de la voie AKT3 en inhibant l'apoptose favorise la prolifération cellulaire. Plus récemment, il a été démontré également que la protéine AKT3 inhibait la voie MAP Kinase et favorisait ainsi le développement du mélanome.

Plusieurs molécules inhibitrices de la voie Pi3K/AKT3/mTOR sont en cours de développement dans le mélanome. Le temsirolimus n'a pas montré de résultats probants en phase II et les études n'ont pas été poursuivies.

Ainsi l'association d'inhibiteurs de plusieurs voies kinases va peut être permettre de résoudre les problèmes de résistance observés avec les anti-Braf.

5. Inhibition de l'angiogénèse : (131)

L'inhibition de la néoangiogénèse tumorale est largement étudiée et a déjà trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique contre plusieurs cancers.

Le rôle pronostique de l'angiogénèse dans le mélanome reste discuté. Certaines études n'ont pas montré de corrélation entre l'angiogénèse et les récives métastatiques dans le mélanome. D'autres, au contraire, rapportent une augmentation significative de la néoangiogénèse dans les mélanomes métastatiques comparés aux non métastatiques.

Ces différences sont probablement liées aux différentes méthodes de quantification des néo-vaisseaux.

6. Les pro-apoptotiques : (132)

L'apoptose est une autre voie thérapeutique très étudiée ces dernières années dans le mélanome L' OblimersenGenasense, oligonucléotide anti-sens anti-Bcl-2 (protéine augmentant la résistance des mélanocytes tumoraux à l'apoptose).

L'Elescomol (STA-4783) est également un pro-apptotique, induisant une apoptose mitochondriale par stress oxydatif.

Le Tasisulam est actuellement comparé au Paclitaxel dans le cadre d'une étude de phase III, en deuxième ligne de traitement après échec de la Dacarbazine ou du Témozolomide.

g) Effets indésirables et complications précoces des traitements (126) :

1 . Complications liées à la chirurgie cutanée

Ce sont les complications habituelles de la chirurgie : hémorragie, infections, troubles de la cicatrisation, etc.

2 . Complications liées à la technique du ganglion sentinelle et au curage ganglionnaire

Les complications possibles sont celles de la chirurgie ganglionnaire en général (infection, lymphangite) et en particulier (par ordre de fréquence) :

- *Lymphocèle* (souvent asymptomatique)

Il s'agit d'une collection de lymphe au niveau de la zone de curage et parfois d'exérèse. Le traitement de première intention est une compression par bande élastique localisée. Si la lymphocèle devient symptomatique (douleurs, signes de compression), une ponction évacuatrice peut être réalisée.

- *Le lymphoedème chronique :*

lymphoedème d'un ou des deux membres inférieurs ou supérieurs peut être iatrogène (lymphadénectomie). S'il est purement iatrogène, une compression médicale de type 3 ou 4 est prescrite. Le patient doit être informé des mesures de précaution : éviter les blessures, piqûres, coupures, injections, coups de soleil, expositions à des températures extrêmes, voyages en avion.

En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route. Chez les patients qui font plus de deux épisodes de lymphangite dans l'année, une antibiothérapie prophylactique est envisagée. Un avis spécialisé en lymphologie (angiologue) peut être nécessaire.

Sa prévention comporte la kinésithérapie (drainage lymphatique) et la compression médicale par bas, bandes et manchons⁹.

- Lymphorrhée

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

3. Effets indésirables liés à l'immunothérapie et à la chimiothérapie :

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

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

4 . Effets indésirables liés à la radiothérapie :

Ce sont les complications habituelles de la radiothérapie (érythème cutané plus ou moins intense, etc.). Elles dépendent de la localisation de la zone irradiée.

2- Surveillance : (126)

Le suivi des patients traités pour un mélanome cutané est à vie. Ce suivi est principalement clinique, complété éventuellement par l'imagerie. Les examens complémentaires sont guidés par les symptômes et dépendent du stade de la maladie.

1 . Examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique, comprenant notamment l'examen (inspection et palpation) de tout le tégument, et en particulier de la cicatrice et des aires ganglionnaires, recherchent l'apparition d'un nouveau mélanome, de récurrences, et évaluent l'émergence de complications liées au traitement.

Quel que soit le stade, les techniques d'autodépistage d'un nouveau mélanome, d'autodétection d'une récurrence et de photoprotection sont rappelées au patient. Elles font l'objet d'une information orale et écrite. Elles doivent être effectuées par le patient ou son entourage.

Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie du patient.

Rythme de la surveillance en fonction du stade :

Stade I : Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans au-delà.

Stades II et III : Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà.

Stades IV : Ils relèvent d'une prise en charge adaptée spécialisée.

2. Imagerie en fonction du stade :

Stade I : Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est à réaliser en dehors de signes d'appel.

Stades IIA et IIB : Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années.

Aucun autre examen d'imagerie n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients recevant un traitement adjuvant.

Stades IIC et III : Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur :

- une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- une TDM abdomino-pelvienne, cérébrale et thoracique et parfois une TEP-FDG qui peuvent être pratiquées pour la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas ;
- éventuellement une IRM cérébrale.

3. Biologie :

Chez les patients asymptomatiques, une surveillance biologique n'est pas justifiée (en dehors des essais cliniques et des traitements en cours).

4. Signes évocateurs de récurrence :

Le patient doit être informé sur la nécessité (outre le suivi systématique) de consulter en cas d'apparition des signes les plus fréquents de récurrence (apparition d'une lésion cutanée douteuse, d'un ganglion). L'apparition d'une symptomatologie chronique nécessite de faire des examens complémentaires car un tiers des rechutes se font sur un mode viscéral d'emblée.

En cas de suspicion de récurrence, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement ou à l'équipe spécialisée, les modalités de prise en charge des récurrences étant décidées en RCP.

CHAPITRE XII : Prévention du mélanome :

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

Dans notre série, les malades viennent à un stade tardif avec des métastases locorégionales ou viscérales et avec un indice de Breslow et un niveau de Clark élevé, ce qui reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le délai de consultation et ainsi le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. D'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

1- La prévention primaire du mélanome :

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

a) Prévention primaire et soleil :

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

- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil. A noter que la fiabilité de cette protection dépend du tissu, de la texture, de l'épaisseur et de la couleur.

- L'éviction des heures d'ensoleillement intense, ce qui implique une protection pendant les périodes estivales allant de fin mai au début septembre, ainsi qu'entre 12h et 16h de la journée.
- L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra violets A et B, d'indice de protection élevé (FPS 30 au minimum), en quantité suffisante, avec renouvellement toutes les 2 heures.

b) Prévention primaire et naevus :

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

2. La prévention secondaire du mélanome.

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

a) Dépistage de masse :

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

- Une tache noire ou brun foncé, irrégulière, polychrome, de plus de 6 mm de diamètre.
- Un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant.

- Un nævus dont l'aspect est très différent des autres nævus du patient, d'autant plus que ce nævus sera apparu ou modifié récemment.

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

b) La surveillance du sujet à risque :

Le screening de toutes les populations à risque est le vrai challenge dans la prévention secondaire du mélanome. Toutefois, la définition de cette population est excessivement difficile.

Des méta-analyses de Gandini permis d'identifier les caractéristiques génétiques ou phénotypiques pour lesquels le risque de développer le mélanome est ≥ 2 :

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

La surveillance de cette population à risque suppose une fréquence suffisante, c'est-à-dire au moins quatre fois par an. Cependant, et pour des raisons économiques, tous les sujets ne peuvent pas être vus par un médecin tous les trois mois. Il nous faut donc enseigner l'auto-surveillance à la majorité et sélectionner les sujets qui nécessitent le plus une surveillance médicale. Il s'agit des sujets à haut

risque, qui ont de plus des difficultés à s'auto-surveiller pour des raisons intellectuelles ou sociales, ou un grand nombre de naevi atypiques rendant difficile le repérage d'un éventuel mélanome.

L'efficacité de l'auto-examen a été démontrée dans plusieurs études ; sa pratique est statistiquement associée à un dépistage plus précoce des mélanomes ayant un indice de Breslow < 1 mm et permet de réduire le risque de mélanome métastasé; Ainsi il a été préconisé par les recommandations écossaises, néozélandaises, australiennes et américaines. Ceci dit, l'auto-examen est associé à plusieurs difficultés notamment la mémoire visuelle des lésions entre deux examens de la peau. Grob (133) suggère de faciliter l'autosurveillance par un support iconographique, mais cette méthode n'a malheureusement pas été évaluée.

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

3- Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du mélanome :

La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite:

- Des campagnes d'éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire :

Elles permettent un accroissement significatif de la connaissance du risque dans la population bénéficiant de l'information sans aucun effet sur les comportements de protection soleil (effet du mode vestimentaire sur lequel aucune influence ne peut être exercée).

- Des campagnes de sensibilisation au mélanome et d'incitation au diagnostic précoce :

Plusieurs études ont montré que le nombre de sujets ayant recours à un médecin pour identifier une lésion mélanocytaire suspecte est supérieur dans les populations ayant reçu une éducation à l'autodiagnostic du mélanome.

- La formation des professionnels de santé :

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

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

CONCLUSION

L'incidence du mélanome est en hausse dans le monde entier. Au Maroc le mélanome occupe le troisième rang, après les carcinomes primitifs et les sarcomes et touche les personnes âgées avec une moyenne d'âge de 60 ans et une prédominance féminine.

L'exposition aux ultraviolets reste le facteur le plus incriminé dans le développement des mélanomes ainsi que d'autres facteurs dont le plus important : le phototype clair et les antécédents personnels et familiaux du mélanome ou des autres tumeurs cutanées malignes.

L'exérèse chirurgicale des lésions au stade locorégional, est le traitement optimal dans 80% des cas qui permet de confirmer le diagnostic de mélanome et de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser les autres facteurs histopronostiques.

L'intérêt de la biopsie du ganglion sentinelle est très évolué dans le diagnostic des métastases ganglionnaires occultes.

Pour le mélanome métastatique, De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients de ce stade , l'ipilimumab et les inhibiteurs de B-raf (Vémurafenib et Dabrafenib) et le inhibiteurs de MEK (Trametinib) sont donc les principales options à considérer pour la maladie métastatique puisqu'ils sont les seuls à avoir démontré des gains de survie et le choix de la thérapie doit être individualisé de manière à tenir compte de différents facteurs tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, l'état général du patient et l'étendue de la maladie.

Cette étude, montre une fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic cliniques et histologiques ceci peut être expliqué par le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. D'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

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

RESUME

RESUME :

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

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques, pronostiques et préventifs des mélanomes à travers une étude rétrospective portant sur 12 patients colligés du janvier 2014 au décembre 2020 au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

L'âge moyen de nos patients est de 58,5 avec une prédominance féminine. L'exposition solaire a été retrouvée chez 83% de nos patients ce qui appuie le rôle important et incriminé de l'exposition solaire dans la survenue du mélanome.

Le mélanome acral est de loin le plus fréquent (41% de nos patients).

Sur le plan anatomo-pathologique, les types Acrolentigineux (58%) et nodulaire (25%) sont les plus fréquents avec un indice de Breslow qui varie entre 2mm et 12 mm et un niveau de Clark varie entre III et IV chez nos patients traduisant le délai important entre le début de la lésion et la consultation et par conséquent le manque des moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population.

Sur le plan thérapeutique, Au stade initial, seule l'exérèse chirurgicale constitue le geste qui permet à la fois le diagnostic et le traitement de la lésion et qui doit être réalisée le plus tôt possible pour garantir une survie prolongée.

Au stade locorégional, l'exérèse chirurgicale avec curage ganglionnaire régional constitue la norme de soins. La biopsie du ganglion sentinelle fournit une

classification très précise des mélanomes cutanés, mais n'a pas été signalé d'avoir un impact important sur la survie. L'effet de curage ganglionnaire sur la survie est un sujet d'enquête.

Deux approches distinctes ont vu le jour pour essayer de prolonger la survie des patients atteints de mélanome métastatique: Immunomodulation, et la thérapie ciblée avec des inhibiteurs de BRAF ou inhibiteurs de MEK pour le mélanome avec un gène BRAF muté. le choix de la thérapie doit être individualisé cas par cas en fonction de différents facteurs, tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, les co-morbidités et topographie des métastases alors que la chimiothérapie et la radiothérapie peut être utilisé pour soulager les symptômes sans impact significatif sur la survie des patients.

La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite une éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire et la sensibilisation au mélanome et l'incitation au diagnostic précoce avec la formation des professionnels de santé.

ABSTRACT :

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

The objective of our work is to study the epidemiological, pathological, therapeutic, prognostic and preventive aspects of melanoma through a retrospective study of 12 patients collected from January 2014 to December 2020 in pathological anatomy department of the military hospital Moulay Ismail, Meknes.

The average age of our patients was 58,5 years with a female predominance. Sun exposure was found in 83 % of our patients which supports the important role complained of sun exposure in the development of melanoma.

The acral melanoma is by far the most frequent (41 % of our patients).

On histological level, Acrolentigineux (58%) and nodule (25%) types are the most common, with a Breslow thickness varies between 2 mm and 12 mm and Clark level varies between III and IV in our patients, reflecting the significant delay between the start of the lesion and the consultation and consequently the lack of effective means of screening for patients at risk in our population.

On therapeutically level, at the initial stage, only surgical excision, constituting the gesture that allows both diagnosis and treatment of the lesion which must be done as soon as possible to ensure prolonged survival.

At the loco-regional stage, surgical resection with regional lymph node dissection is the standard of care. The sentinel node biopsy provides very precise classification of cutaneous melanoma, but has not been reported to have a significant impact on survival. The dissection effect on survival is a subject of inquiry.

Two distinct approaches have emerged to try to prolong the survival of patients with metastatic melanoma: Immunomodulation and targeted therapy with inhibitors of BRAF or MEK for melanoma with BRAF mutated, the choice of therapy should be individualized in each case depending on various factors such as BRAF mutation status, age, co-morbidities and topography of metastases ,while chemotherapy and radiation therapy can be used to relieve the symptoms without significant impact on patient survival.

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

ملخص :

الورم الميلاني هو نمو ورم على حساب الخلايا الصبغية، و تردده أخذ في الازدياد في جميع أنحاء العالم مما يجعل منه قلقا حقيقيا على مستوى الصحة العمومية . و يرتبط شدة هذا الورم الخبيث مع قدرته القوية على الانتشار و الذي يشكل إنذارا على صحة المريض إذا لم يتم الكشف عن الآفة في وقت مبكر وبالتالي تحسين التشخيص المبكر لا يزال يشكل تحديا كبيرا.

الهدف من عملنا هو دراسة الجوانب الوبائية، المرضية، العلاجية و الوقائية للأورام الميلانية من خلال دراسة إستيعادية مكونة من 12 مريضا تم جمعها من يناير 2014 إلى دجنبر 2020 في قسم علم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري بمكناس.

متوسط عمر المرضى لدينا 58,5 عام مع غلبة للإناث. نسبة التعرض للشمس تم العثور عليها لدى 83% من مرضانا والتي تدعم الدور الهام و المأثر الذي يلعبه التعرض لأشعة الشمس في حدوث سرطان الجلد.

الورم الميلاني النمطي هو إلى حد بعيد الأكثر شيوعا (41% من مرضانا). على مستوى المرضى، النوعان النمطي بالنهايات (58%) والعقدي (25%) هما الأكثر شيوعا، مع سمك بريسلو يتراوح ما بين 2 مم و 12 مم و مستوى كلارك يتراوح ما بين III و IV لدى مرضانا مما يعكس التأخر الكبير بين بداية الآفة و المشاورة، وبالتالي عدم وجود وسائل فعالة لفحص المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالمرض.

على المستوى العلاجي، في المرحلة الأولى، الاستئصال الجراحي، هو الإجراء الذي يمكن من تشخيص وعلاج الآفة والذي يجب القيام به في أقرب وقت ممكن لضمان البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة.

في مرحلة الورم الموضعي، الاستئصال الجراحي مع التشريح الإقليمي للعقد الليمفاوية هو معيار الرعاية. يوفر خزعة العقدة الليمفاوية تصنيف دقيق جدا لسرطان الجلد، ولكن لم يتم الإبلاغ عن تأثير كبير له على البقاء على قيد الحياة. تأثير تشريح الإقليمي للعقد الليمفاوية على البقاء على قيد الحياة هو موضوع الدراسات في الوقت الحالي.

ظهر نهجين متميزين في محاولة لإطالة بقاء المرضى الذين يعانون من سرطان الجلد المنتشر: العلاج المناعي، و مضادات BRAF و مضادات MEK لسرطان الجلد مع طفرة جينية ل BRAF، اختيار العلاج يجب أن يكون فردي كل حالة على حدة اعتمادا على عدة عوامل مثل وضعية الطفرة BRAF، والعمر، التواكب المرضي و مواقع انتشار الورم بينما العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي يمكن أن تستخدم لتخفيف الأعراض دون تأثير كبير على بقاء المريض.

الحماية من الورم الميلاني هي مشكلة حقيقية تتطلب تحسيسا لسكان على الحاجة إلى الوقاية من أشعة الشمس والتوعية حول سرطان الجلد وتشجيع التشخيص المبكر مع تدريب العاملين في مجال الصحة.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lipsker D, Cribier B. *Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Ann Dermatol Venereol* 2003;130: 140–145.
2. *Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux.* <https://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>.
3. Bauer J., Bastian B.C. *Bauer J., Bastian B.C. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool Dermatol Ther* 2006 ; 19 : 40–49 [cross-ref].
4. *Protocol de l'immunohistochimie au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire moulay ismail de Meknes.*
5. MERNISSI, FZ. *Cours de Dermatologie, Peau et soleil, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.*
6. *Service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire de Meknes.*
7. CHRANG-SHI LIN, WEN-JEN WANG, CHU-KWAN WONG. *CHRANG-SHI LIN, WEN-JEN WANG, CHU-KWAN WONG. Acral Melanoma. International Journal of dermatology.* 1990, 29: 107–12.
8. Lipsker D, Cribier B. *Lipsker D, Cribier B. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Ann Dermatol Venereol* 2003;130: 140–145.
9. Park H. Y, M. Kosmadaki, et al. *Park H. Y, M. Kosmadaki, et al.: «Cellular mechanisms regulating human Melanogenesis». Cell Mol Life Sci* 2009; 66(9): 1493–1506.
10. D.E.Fisher, Lin J.Y. and. *Lin J.Y. and D.E.Fisher: «Melanocyte biology and skin pigmentation». Nature* 2007; 445(7130): 843–850.
11. Marine, Chartrain. *Chartrain Marine : «Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique». Thèse présentée pour l'obtention de DOCTORAT de l'université TOULOUSE. Le 18 Novembre 2011.*

12. B, Mintz. *Mintz B.*: «*Gene control of mammalian pigmentary differentiation.I. – clonal.*
13. *Montaudié H, C. Bertolotto, R. Balloti, T. Passeron* : «*physiologie du système pigmentaire; Mélanogénèse*». 98-015-A-10; EMC-Dermatologie volume 8; n°14; Novembre 2013 .
14. *McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al.* *McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al.*:«*Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability*». *Cell* 2002; 109: 707-18.
15. *Lang D, Lu MM, Huang L, Engleka KA, Zhang M, Chu EY, et al.*: «*Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation*». *Nature* 2005;433:884-7 .
16. *Paratore C, Goerich DE, Suter U, Wegner M, and Sommer L.*: «*Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor Sox 10 and extrinsic combinatorial signaling*».
17. *Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al.*: «*Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination*». *Nature* 2002; 416: 854-60.
18. *Sanchez-Martin M, Rodriguez-Garcia A, Perez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez-Garcia I.*: «*SLUG (SNAI2) deletions in patients with waardenburgdisease*». *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3231-6. .
19. *Passeron T, R. Ballotti, J.-P. Ortonne* : «*Mélanogénèse*». 50-020-C-10.
20. *Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL et al.*: «*Mutation in and lack of expression of tyrosinase related protein 1 (TRP1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism.* .
21. *Tsukamoto K, Jackson IJ, Urabe K, Montague PM, Hearing VJ.*: «*A second tyrosinase-related protein, TRP2, is a melanogenic enzyme termed DOPA chrome tautomerase*». *EMBOJ* 1992; 11: 519- 526.

22. Tsukamoto K, Jiménez M, Hearing VJ.: «The nature of tyrosinase isozymes». *Pigment Cell Res* 1992; (suppl.2):84–9.
23. Mantoux F. et Ortonne JP. «Physiologie du système pigmentaire». *Encycl Méd Chir. Editions Scientifique et Médicales Elsevier SAS, Paris.Dermatologie, 98–015–A–10, 2003, 10p.*
24. Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I.: «Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin–induced toxicity». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1875–1884 .
25. D, Ann. *Structure de la peau. Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:855–48.
26. Scott E., Woodman. Scott E., Woodman.,2012. *Metastatic Uveal Melanoma. Biology and Emerging Treatments. The Cancer Journal., 18, 234–238.*
27. gène atlas. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/BRAFID828.html>.
28. Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al. *Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al.: «Dominant role of the niche in melanocyte stem–cell fate determination».Nature* 2002; 416: 854–60.
29. Sosman JA, Margolin KA. «Inside life of melanoma cell signaling, molecular insights, and therapeutic targets». *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 405–11.
30. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. *Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med* 2010;363:809–19.
31. Maxime Vernez, Daniel Hohl. *Rev Med Suisse* 2011; volume 7. 739–746. Maxime Vernez, Daniel Hohl.
32. Yarden Y, Kuang WJ, Yang–Feng T, et al. *Human proto–oncogene c–kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. EMBO J.* 1987;6:3341Y3351.
33. Woodman SE, Davies MA. *Woodman SE, Davies MA.Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. Biochem Pharmacol.* 2010;80:568Y574.

34. *Nischikawa S., Kusakabe M. , Yoshinaga K. , Ogawa M. , Hayashi S., Kunisada T., Era T. (1991): Two distinct waves of C-Kit dependency during melanocyte development. EMBO J. 10, 2111–2118.*
35. *Scott G. Ewing., Ryan D., And Abboud. C. (1994). Stem Cell factor regulates human melanocytes– matrix interaction. Pigment cell Res. 7, 44–51.*
36. *Chabot B., Stephenson D.A, Chapman VM., Besmer P. and Bernstein A (1988). The proto-oncogene kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. Nature 335, 88–89.*
37. *Witte O.N (1990). Steel locus defines new multipotent growth factor. Cell. 63, 5–6. Spritz R.A., Giebel L.B. and Holmes S. A. (1992). Dominant negative and loss of function mutations of the c-kit (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene .*
38. *Garrido MC, Bastian BC. KIT as a therapeutic target in melanoma. J Invest Dermatol 2010;130:20–7.*
39. *Lassam N. and Bickford S. (1992). Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. Oncogene 7, 51–56.*
40. *Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:4340Y4346.*
41. *Davies H., Bignell G.R. Cox C. , Stephens P., Edkins S., Clegg S. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 417, 949–954.*
42. *Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. J Cutan Pathol. 2003; 30:539Y547.*
43. *Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:4340Y4346.*

44. *Routier E., Benard J., Lacroix L., Tomasic G., Mateus C., Robert C. Mutations de KIT et de PDGFR dans les mélanomes acrolentigineux, muqueux, Dubreuilh et sans primitif retrouvé : série de 100 patients Ann Dermatol Venereol 2010 ; 137 : A70-A71.*
45. *Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al.: High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. Cancer Res 2006, 66 (20): 9818-28.*
46. *Bishop JN, Harland M, Bishop DT: The genetics of melanoma. Br J Hosp Med (Lond) 2006, 67 (6): 299-304.*
47. *Nikolaou V, Kang X, Stratigos A, et al.: Comprehensive mutational analysis of CDKN2A and CDK4 in Greek patients with cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2011 ; 165 (6): 1219-22,.*
48. *Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, et al.: Familial melanoma: clinical factors associated with germline CDKN2A mutations according to the number of patients affected by melanoma in a family. J Am Acad Dermatol 67 (6): 1257-64, 2012.*
49. *Larre Borges A, Borges AL, Cuéllar F, et al.: CDKN2A mutations in melanoma families from Uruguay. Br J Dermatol 161 (3): 536-41, 2009.*
50. *Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, et al. Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. Am J Pathol 1996; 149:883-93.*
51. *Margolin K, Longmate J, Baratta T, et al. CCI-779 in metastatic melanoma : A phase II trial of the California Cancer Consortium. Cancer 2005;104:1045-8.*
52. *Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, et al. Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. Am J Pathol 1996; 149:883-93.*
53. *Kuan CT, Wikstrand CJ, Bigner DD. EGF mutant receptor VIII as a molecular target in cancer therapy. Endocr relat cancer 2001. 8;83-96.*

54. Z.Rakosy, L.Vizkeleti, S.Ecsedi, Z.Voko et al. *EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. Int. J. cancer : 121,1 729–1 737(2007).*
55. Box NF, Duffy DL, Chen W, et al.: *MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. Am J Hum Genet 69 (4): 765–73, 2001.*
56. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, et al.: *Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? Cancer 116 (10): 2416–28, 2010.*
57. Veinalde R, Ozola A, Azarjana K, et al.: *Analysis of Latvian familial melanoma patients shows novel variants in the noncoding regions of CDKN2A and that the CDK4 mutation R24H is a founder mutation. Melanoma Res 23 (3): 221–6, 2013.*
58. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, et al.: *Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. J Med Genet 50 (4): 264–70, 2013.*
59. Shennan MG, Badin AC, Walsh S, et al.: *Lack of germline CDK6 mutations in familial melanoma. Oncogene 19 (14): 1849–52, 2000.*
60. Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, et al.: *A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. Nature 480 (7375): 99–103, 2011.*
61. Gromowski T, Masojć B, Scott RJ, et al.: *Prevalence of the E318K and V320I MITF germline mutations in Polish cancer patients and.*
62. Shi J, Yang XR, Ballew B, et al.: *Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. Nat Genet 46 (5): 482–6, 2014.*
63. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al.: *POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. Nat Genet 46 (5): 478–81, 2014.*

64. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al.: *TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. Science 339 (6122): 959–61, 2013.*
65. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al.: *Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. Science 339 (6122): 957–9, 2013.*
66. Schneider S, Krämer H. *Schneider S, Krämer H. Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(6):639–48.*
67. Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. *Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. Oncol Rev 1998 ; 5 : 905–9.*
68. Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. *Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 2004; 54:131–149.*
69. Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine, Lakhdar H, El Guedari B, Souadka A et al. *Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine, Lakhdar H, El Guedari B, Souadka A et al. Le mélanome au Maroc. Nouv Dermatol 1998; 17:56–59.*
70. Romli, A. A. *Romli. Le mélanome: etude à propos de dix cas et revue de la littérature [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V, 2005.*
71. *Registre de cancer de CHU de Fès.*
72. Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. C. *GaudMarqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007. 98–595–A–10.*
73. http://belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg.
74. C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. C. *Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007. 98–595–A–10.*
75. Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. *Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. J Cutan Pathol. 2003;30:539Y547.*

76. Fervers B, Négrier S, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF et al. *Fervers B, Négrier S, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF et al. Edition John Libbey Eurotext ;FNCLCC, Mélanome cutané. 6SOR 1998.*
77. Domingues., Melanie. *Melanie Domingues.ICAT (inhibitor of β -catenin and TCF4) role in normal and pathological melanocytes development.June 2014.*
78. C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. *C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007. 98-595-A-10.*
79. Haute Autorité de santé – Service évaluation médico-économique et santé publique *Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. – Octobre 2006.*
80. Marie-Sophie Gautier: «Tumeurs cutanées avec lésions précancéreuses»;*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris),AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0724, 2003, 8p.*
81. *Mélanome cutané – Institut National Du Cancer.*
82. C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. *Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007.98-595-A-10.*
83. C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. *Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007. 98-595-A-10.*
84. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. *Sinusal tract and nasopharyngeal melanoma: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. Am J Surg Pathol 2003; 27: 594-611.*
85. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. *Enforced c-KIT expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factorYinduced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. Oncogene. 1996;13:2339Y2347.*

86. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. *Enforced c-KIT expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factor-induced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. Oncogene. 1996;13:2339-2347.*
87. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. *Enforced c-KIT expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factor-induced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. Oncogene. 1996;13:2339-2347.*
88. L. MAROT, B. WEYNAND. *FORMES ANATOMOCLINIQUES : CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES MELANOMES. Louvain médical. 2007; 126, 6 : 201-209.*
89. Vernez Maxime, Hohl Daniel : « *Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011 et après ?* ». *Revue Médicale Suisse 2011 ; 7 :739-46.*
90. *Mélanome cutané – Institut National Du Cancer , haute autorité de santé , Janvier 2012.*
91. Breslow A. *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970;172:902-8.*
92. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. *The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer 1980;45:3012-7.*
93. Marie-Pierre Di Cesare, Agnès Antunes, François Truchetet. «*Mélanome*». *Encycl Méd chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Dermatologie, 98-595-A-10, 2000, 15p.*
94. Clarisse MARMEUSE : «*Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique*». *Thèse présentée pour l'obtention le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie le 11 décembre 2012.*
95. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-206.*

96. *Balch CM. Microscopic satellites around a primary melanoma : Another piece of the puzzle in melanoma staging. Ann Surg Oncol 2009;16:1092-4.*
97. *Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, et al. « Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma». Cancer 1996; 77: 1303-10.*
98. *Vernez Maxime, Hohl Daniel : « Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011 et après ? ». Revue Médicale Suisse 2011 ; 7 :739-46.*
99. *Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, et al. « Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma ». Arch Dermatol 2001; 137: 1169-73.*
100. *Barnhill RL, Lugassy C. «Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: Description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread». Pathology 2004; 36: 485-90.*
101. *Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. Mod Pathol 2005;18:1232-42.*
102. *Fohn LE, Rodriguez A, Kelley MC, et al. D2-40 lymphatic marker for detecting lymphatic invasion in thin to intermediate thickness melanomas : Association with sentinel lymph node status and prognostic value - a retrospective case study. J Am Acad Dermatol.*
103. *Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355:1307-17.*
104. *Bonnetblanc Jean-Marie : «tumeurs cutanées épithéliale et mélaniques- Mélanomes», Annales de dermatologie et de vénérologie (2012) 139, A150- A157.*
105. *Bailly C, B. Fervers, and S. Negrier: «Mélanome cutané». Standars, Options et recommandations (SOR). Copyright FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), 1998. Pages 39, 40, 41, 42. .*

106. *Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschman HR. «S100 protein is present in cultured human malignant melanomas». Nature 1980 ; 286 : 400-1.*
107. *Haute Autorité de santé – Service évaluation médico-économique et santé publique Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. – Octobre 2006.*
108. *Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8-21.*
109. *Négrier S, Fervers B, Bailly Christiane. A propos de recommandations sur la prise en charge de patients atteints de mélanome. Presse Med 2000 ; 29 : 1295-1298.*
110. *British Association of Dermatologists, U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. British Journal of Dermatology 2002, 146, 7-17.*
111. *Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. Clin Dermatol. 2009 Jan-Feb;27(1):53-74.*
112. *Anna Batistatou, Martin G. Cook, Daniela Massi. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. Virchows Arch (2009) 454:505-511.*
113. *Di-cesare MP, Anlunes A, Truchetet F. Mélanome Encycl Med chir. Dermatologie. 98-595-A-10. 200 :15p.*
114. *Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Melanoma in Xeroderma pigmentosum: 12 cases. Ann Dermatol Vénéréol 2001;128(4):503-6.*
115. *Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Melanoma in Xeroderma pigmentosum: 12 cases. Ann Dermatol Vénéréol 2001;128(4):503-6.*

116. *Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. Eur J Cancer 1990;26:827-30.*
117. *Andreas Blum, M.D. Bettina Schlagenhauff, M.D. Waltraud Stroebel, M.D. Helmut Breuninger, M.D. Gernot Rassner, M.D. Claus Garbe, M.D. Andreas Blum, M.D. Bettina Schlagenhauff, M.D. Waltraud Stroebel, M.D. Helmut Breuninger. Ultrasound Examination of Regional Lymph Nodes Significantly Improves Early Detection of Locoregional Metastases during the Follow-Up of Patients with Cutaneous Melanoma S.*
118. *Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al.: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 30 (23): 2912-8, 2012.*
119. *Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Standards Options Recommendations; SFD; FNCLCC; Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer; FHF; Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU; Fédération Française de Cancérologie. .*
120. *Koskivuo IO, Seppänen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. Acta Oncol. 2007;46(5):685-90.*
121. *Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, Halac M, Durak G, Sager S, Sahin E. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. J Int Med Res. 2007 Jul-Aug;35(4):547-53.*
122. *Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification, Journal of Clinical Oncology, Vol 27, number 36, december 2009.*

123. Jean–Emmanuel Bibault, Sylvain Dewas, Xavier Mirabel, Laurent Mortier, Nicolas Penel,. *Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma , Academic Radiotherapy Departement, CLCC Oscar Lambret Comprehensive Cancer Center, Lille–Nord de France University, LILLE, France 6 February 2011.*
124. Shen, P., et al. *Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? Ann. Surg. Oncol. 2000,.*
125. Ferlay J, Steliarova–Foucher E, Lortet–Tieulent J, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer (2013) 49, 1374–1403.*
126. HAS. *Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades/INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé /Révision janvier 2012.*
127. Tap WD, Gong KW, Dering J, et al. *Pharmacodynamic characterization. of the efficacy signals due to selective BRAF inhibition with PLX4032 in malignant melanoma. Neoplasia. 2010;12:637Y649.*
128. Terheyden P,Houben R,Pajouh P et coll.*Response to imatinibmesylate depends on the presence of theV559A–mutated KIT oncogene. J Invest Dermatol 2010;130:314–6.*
129. Adjei AA, Cohen RB, FranklinWet coll. *Phase I pharmacokinetic andpharmacodynamic study of the oral, small–moleculemitogen–activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY–142886) in patients with advanced cancers. J Clin Oncol 2008;26:2139–46.*
130. Madhunapantula SV, Robertson GP. *The PTEN–AKT3 signaling cascade as a therapeutic target inmelanoma. Pigment CellMelanoma Res 2009;22:400–19.*
131. BusamKJ, BerwickM, Blessing K, et coll. *Tumor vascularity is not a prognostic factor formalignant melanoma of the skin. Amj Pathol 1995;147:1049–56.*

132. *O'Day S, Gonzalez R, Lawson D et coll. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. J Clin Oncol 2009;27:5452-8.*
133. *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):103-104.*
134. *Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:4340Y4346.*
135. *<http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-22-prise-encharge-des-patients-adultes-atteints-d-un-melanome-cutane>.*
136. *Laurence Denat, Lionel Larue : «le mélanome malin cutané et le rôle de la protéine paradoxale Microphthalmia transcription factor». Developmental of Melanocytes, UMR146 CNRS, Institut Curie. John Libbey Eurotext: Editions médicales et scientifiques. .*
137. *Maxime Vernez, Daniel Hohl. Rev Med Suisse 2011; volume 7. 739-746.*
Maxime Vernez, Daniel Hohl.
138. *Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:809-19. KT, Puzanov I, Kim KB, et al.*
139. *Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, et al. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. Arch Dermatol 2001;137:1169-73.*
140. *Barnhill RL, Lugassy C. Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis : Description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread. Pathology 2004;36:485-90.*

141. *Nikolaou V, Kang X, Stratigos A, et al.:Comprehensive mutational analysis of CDKN2A and CDK4 in Greek patients with cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2011 ; 165 (6): 1219-22,.*
142. HAS. *Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades /INCa/Département des recommandations pour les professionnels de santé/Révision janvier 2012.*

الأورام الميلانية الجلدية والمخاطية:
تجربة قسم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 12 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/02

من طرف

الآنسة هدى العامري

المزداة في 1995/03/06 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الورم الميلاني - دراسة سريرية - تشريح مرضي - سمك بريسلو - علاجي - حماية

اللجنة

السيد سمير حسبي الرئيس
أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد محمد سيناء المشرف
أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد عزيز بازين
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد جلال البناي الأعضاء
أستاذ مبرز في علم الأمراض الجلدية

السيد محمد أمين النوحى
أستاذ مبرز في علم الجراحة الترميمية والتقويمية

السيد عادل بودحاس
أستاذ مساعد في علم التشريح المرضي

السيد محمد علاوي
أستاذ مساعد في علم التشريح المرضي

السيد محمد سعيد بالحيمدي
أستاذ مساعد في الجراحة العامة

الأعضاء المشاركة