



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 073/18

APPORT DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/04/2018

PAR

Mlle. JROUNDI CHAYMAE

Née le 01 SEPTEMBRE 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mélanome- Ganglion sentinelle - Pronostic

JURY

Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA	PRÉSIDENTE
Professeur de dermatologie	
M. EL MRINI ABDELMAJID	RAPPORTEUR
Professeur de traumatologie orthopédie	
Mme. OUFKIR AYAT ALLAH	JUGES
Professeur agrégé de chirurgie réparatrice et plastique	
M. EL IDRISI MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de traumatologie orthopédie	

PLAN

PLAN	1
Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
INTRODUCTION	12
OBJECTIFS	15
MATERIELS ET METHODES	17
MELANOME	19
I. Rappels physiologiques et pathologiques	20
A. Histologie de la peau	20
1. L'épiderme	22
2. La jonction dermo-épidermique	28
3. Le derme	29
4. L'hypoderme	31
5. Les annexes cutanées	31
6. Vascularisation et innervation	35
B. Physiopathologie du mélanome	36
1. Le développement normal des mélanocytes	36
2. Histogénèse du mélanome	37
3. La physiopathologie moléculaire	38
II. Epidémiologie	42
A. Epidémiologie descriptive	42
1. Fréquence	42
2. L'âge de survenue	44
3. Le sex-ratio	45
4. La topographie	45
B. Epidémiologie analytique	45
1. Les facteurs de risque intrinsèques	45

2. Les facteurs de risque extrinsèques	47
III. Diagnostic positif.....	49
A. L'anamnèse	49
B. L'examen clinique	49
C. Dermoscopie.....	52
1. Intérêt	52
2. Principe	52
3. Stratégie diagnostique	53
D. Histologie	57
1. Prélèvements et techniques de l'examen	57
2. Le diagnostic positif histologique du mélanome	58
3. Les facteurs histopronostics	59
4. Le compte rendu histologique	62
E. Les formes anatomo-cliniques.....	64
1. Les formes classiques	64
2. Les formes inhabituelles des mélanomes	69
3. Autres formes	69
IV. Classification des mélanomes	73
V. Diagnostic différentiel	83
A. Kératose séborrhéique	84
B. Carcinome basocellulaire pigmenté	85
C. Angiome ou angiokératome	86
D. L'hématome sous-unguéal	87
E. Naevus mélanocytaire	88
F. Nævus bleu	89
G. Nævus de Spitz	89
H. Lentigines	89
I. Nævus atypique	89

VI. Bilan d'extension	90
A. Standards et recommandations	90
B. Place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion	96
C. La technique du ganglion sentinelle	99
D. Marqueurs tumoraux	99
VII. Traitement	101
A. Moyens thérapeutiques	101
1. Traitement chirurgical	101
2. Traitement adjuvant	104
3. Traitement en cours d'évaluation	110
B. Indications thérapeutiques	112
1. Au stade de la tumeur primitive	112
2. Au stade locorégional	113
3. Au stade de métastases ganglionnaires.....	114
4. Au stade de métastases viscérales.....	115
C. Complications du traitement	116
1. Les complications de la chirurgie	116
2. Les complications du curage ganglionnaire	116
3. Effets indésirables liés à la radiothérapie	118
VIII. PRONOSTIC	120
A. Critères cliniques	120
1. Age du malade	120
2. Sexe	120
3. Topographie	121
4. Site des métastases à distance	121
B. Critères histologiques	121
C. Critères biologiques.....	124
IX. Evolution et suivi	126

A. Evolution.....	126
B. Suivi	127
X. Prévention.....	129
A. Prévention primaire	129
B. Prévention secondaire	130
1. Dépistage de masse	130
2. Surveillance de sujets à risque	131
GANGLION SENTINELLE.....	133
I. Anatomie et physiologie	134
1 Généralités sur le système lymphatique.....	134
2. Aires ganglionnaires superficielles	137
3. Aires ganglionnaires profondes.....	137
4. Aires de drainage.....	138
II. Définition et historique	139
III. Intérêt et indication	141
1. Ganglion sentinelle et curage ganglionnaire	141
2. Indication de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes cutanés	143
IV. Technique du ganglion sentinelle	145
A. Lymphoscintigraphie préopératoire	145
B. Déroulement opératoire	152
C. Anatomopathologie	154
D. Limites	162
PERSPECTIVES	163
CONCLUSION	171
RESUMES	173
BIBLIOGRAPHIE.....	179

Liste des abréviations

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMM	: autorisation de mise sur le marché
AND	: Acide désoxyribonucléique
CDK	: Cyclin-Dependent Kinase
CDKN2A	: Cyclin-Dependent Kinase 2A inhibitor
CHU	: Centre Hospitalo Universitaire
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
GS	: Ganglion sentinelle
HLA	: Human Leukocyte Antigens
IFN	: Interféron
IL2	: Interleukine 2
LAK	: Lymphokine Activated Killers
LDH	: Lactate déshydrogénase
MITF	: Microphthalmia-associated Transcription Factor
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PI3K	: Phosphoinositide-3-Kinase
SFD	: Société Française de dermatologie
SOR	: Standards Options Recommandations
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSM	: Superficiel spreading melanoma
TCF4	: Transcription Factor 4
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie à Emission de Positions
TGF	: Transforming Growth Factor
TIL	: Tumor infiltrating lymphocytes

TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNM	: Tumor Node Metastase
TRP	: tyrosinase-related proteins
UI	: unité internationale
UICC	: Union International Contre le Cancer
UV	: Ultraviolet
XP	: Xeroderma pigmentosum

Liste des tableaux

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

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

Tableau 3 : différence clinique entre mélanome et Nævus

Tableau 4 : Classification anatomo-clinique des mélanomes

Tableau 5 : classification TNM de l'AJCC 8^{ème} édition, catégorie T

Tableau 6 : classification TNM de l'AJCC 8^{ème} édition, catégorie N

Tableau 7 : classification TNM de l'AJCC 8^{ème} édition, catégorie M

Tableau 8 : Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8e révision

Tableau 9 : Comparaison entre les différents moyens d'imagerie dans le bilan d'extension du mélanome

Tableau 10 : Recommandation de NCCN sur les marges d'exérèses du mélanome.

Tableau 11 : Traitement standard du mélanome en fonction du stade.

Tableau 12 : les principaux effets indésirables de l'immunothérapie et chimiothérapie

Tableau 13 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC

Tableau 14: Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local

Tableau 15 : Modalités de suivi du mélanome selon les recommandations proposées par la HAS, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016

Tableau 16 : Indications de la technique du ganglion sentinelle en fonction de l'épaisseur tumorale et de l'envahissement ganglionnaire

Tableau 17 : Images à réaliser obligatoirement (*) ou en option (°) lors de la recherche du ganglion sentinelle en fonction de la topographie du mélanome

Tableau 18: Protocoles d'étude du ganglion sentinelle selon les recommandations de l'EORTC et Augsburg

Liste des figures

Figure 1 : coupe schématique de la peau

Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale montrant les populations cellulaires de l'épiderme

Figure 3 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique

Figure 4 : Représentation schématique du mélanocyte (FIG 4A) Aspect du mélanocyte en microscopie électronique (FIG 4B)

Figure 5 : schéma simplifié de la mélanogenèse

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

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

Figure 8 : coupe schématique du derme

Figure 9 : Structure de la glande sébacée

Figure 10 : Représentation schématique des annexes cutanées

Figure 11 : Anatomie de l'ongle

Figure 12 : Coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome

Figure 13 : Les différentes étapes du processus de métastases

Figure 14 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence)

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

Figure 16 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick). Figure 16 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick).

Figure 17 : règle de l'ABCDE

Figure 18 : Trois exemples « d'un vilain petit canard »

Figure 19 : différence clinique entre mélanome et Nævus

Figure 20 : Détermination du caractère mélanocytaire d'une lésion pigmentée

Figure 21 : Critères positifs d'une lésion mélanocytaire par dermoscopie

Figure 22 : niveaux de Clark

Figure 23 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow

Figure 24 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow

Figure 25 : Mélanome superficiel extensif : SSM (aspect clinique et dermoscopique)

Figure 26 : Mélanome de Dubreuilh (aspect clinique et dermoscopique)

Figure 27 : Les deux types histopathologiques principaux de mélanome. Mélanome pagétoïde type SSM (a) Mélanome lentigineux de Dubreuilh (b)

Figure 28 : Mélanome acrolentigineux (aspect clinique et dermoscopique)

Figure 29 : mélanome nodulaire (aspect clinique et dermoscopique)

Figure 30 : mélanome unguéal : aspect clinique et dermoscopique (flèche noire : signe de hutchinson)

Figure 31 : Mélanome achromique (aspect clinique et dermoscopique)_

Figure 32 : Mélanome in situ stade 0

Figure 33 : Mélanome stade I

Figure 34 : Mélanome stade II

Figure 35 : Mélanome stade III

Figure 36 : Mélanome stade IV

Figure 37 : Kératose séborrhéique

Figure 38 : Carcinome basocellulaire

Figure 39 : Angiokératome

Figure 40 : hématome sous unguéal du pouce

Figure 41 : Nævus mélanocytaire bénin de topographie palmaire (a). Dermoscopie : patron parallèle des sillons, en principe synonyme de lésion bénigne (b).

Figure 42 : Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique typique de mélanome

Figure 43 : Échographie de contraste

Figure 44 : Bilan initial du mélanome selon les recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016

Figure 45 : Aspect des métastases d'un mélanome en IRM avec séquence de diffusion

Figure 46 : Interaction des voies de signalisation MAP Kinase et PTEN-AKT3.

Figure 47 : Métastases cutanées en transit multiples de mélanome.

Figure 48 : Relation entre les circulations lymphatique et sanguine

Figure 49: Relation des capillaires lymphatiques avec les tissus et les capillaires sanguins (A) Structure détaillée d'un capillaire lymphatique (B)

Figure 50 : Représentation histologique à faible grossissement

Figure 51 : Représentation photographique de l'étape d'injection du radio traceur chez un patient porteur d'un mélanome de l'hélix droit

Figure 52: Patient présentant un mélanome dorsal inter-scapulaire.

Figure 53: Représentation photographique du repérage du ganglion sentinelle par un crayon au Cobalt

Figure 54 : Micrométastase de mélanome malin cutané en coloration standard puis avec des techniques d'immunohistochimie

Figure 55 : Exemple d'images SPECT/CT permettant de mettre en évidence plusieurs ganglions sentinelles des secteurs II A et III droit

Figure 56 : Gamma-Caméra portative permettant de pouvoir réaliser une lymphoscintigraphie per opératoire.

INTRODUCTION

Le mélanome est une affection caractérisée par la prolifération agressive maligne de cellules mélanocytaires. Dans le monde, on estime que 232 000 mélanomes ont été diagnostiqués en 2012, pour une mortalité estimée à 55 000 cette même année [1]. Il existe de fortes disparités régionales, avec une incidence d'autant plus forte que la part d'individus à phototype clair est importante et que le pays a un fort taux d'ensoleillement. L'incidence mondiale du mélanome cutané est en forte augmentation depuis une trentaine d'années. Malgré des progrès récents, son pronostic en cas de dissémination métastatique reste défavorable.

Le ganglion sentinelle se définit comme le premier relais ganglionnaire situé dans le territoire de drainage lymphatique d'une tumeur. Sa recherche constitue une technique minimale invasive utilisée pour identifier, prélever et examiner de façon spécifique le ganglion correspondant au drainage initial d'une lésion maligne primitive. Cette technique a été validée comme étant un moyen fiable et précis de préciser le statut ganglionnaire dans les mélanomes cutanés et le cancer du sein, et tend à devenir une méthode de référence pour d'autres tumeurs solides.

La technique du ganglion sentinelle (GS) est devenue en quelques années un élément important et fondamental dans le staging initial des mélanomes d'épaisseur intermédiaire classés NOMO et dans la planification du traitement chirurgical ou médical associé. L'atteinte ganglionnaire constitue le facteur pronostic le plus important pour la récurrence d'un mélanome cutané. [2]

Actuellement, l'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés.

L'attitude consistant en la réalisation d'un curage ganglionnaire systématique pour certains mélanomes classés N0 après bilan comportant une tomodensitométrie (TDM) corps entier a été abandonné depuis plus d'une décennie, devant l'absence de

traitement adjuvant permettant d'augmenter la survie sans récurrence et la survie globale de ces patients, l'absence d'efficacité du curage et l'existence d'une morbidité non négligeable. [3 ; 4]

Lors d'un essai comparatif en double aveugle réalisé aux États Unis en 2006 (MSLT-1), il a été démontré qu'il existe un bénéfice sur la survie pour le traitement des mélanomes d'épaisseur intermédiaire, quand on traite ces patients par exérèse complète et recherche du ganglion sentinelle (+/- curage ganglionnaire en cas de positivité) plutôt que par exérèse complète et surveillance clinique ganglionnaire. [3]

L'autre intérêt démontré était l'importance pronostique du statut du ou des ganglions sentinelles : le pourcentage de survie à 5 ans était de 90.2% pour les patients avec ganglion sentinelle négatif et de 72.3% en cas de ganglion sentinelle positif.

OBJECTIFS

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que les aspects thérapeutiques des mélanomes
- Décrire la technique du ganglion sentinelle et préciser ses indications
- Déterminer l'apport de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome
- Instaurer éventuellement la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome dans les services de dermatologie et de traumatologie au Maroc et plus précisément au sein du CHU de Fès

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude théorique descriptive concernant l'apport de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome.

Pour compléter notre projet, nous avons procédé à une recherche bibliographique à moyen d' :

- Articles et ouvrages disponibles sur : Medline, Science direct, Pubmed
- Analyse des thèses et l'étude des ouvrages de traumatologie-orthopédie et de dermatologie disponible au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès
- Revues de la littérature ;
- Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès ;
- La 6e édition du traité de dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Auteurs : J.-H. Saurat, D. Lipsker, L. Thomas, L. Borradori, J.-M. Lachapelle ;

MELANOME

I. Rappels physiologiques et pathologiques

A. Histologie de la peau [5, 6, 7, 8, 9]

La peau est un organe recouvrant la surface du corps, c'est le plus gros organe de l'être humain, recouvrant une surface de l'ordre de 2m² chez un adulte. Sa structure varie selon sa localisation, du fait de fonctions spécifiques comprenant la protection, la thermorégulation, la sensation tactile et la fonction glandulaire.

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

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

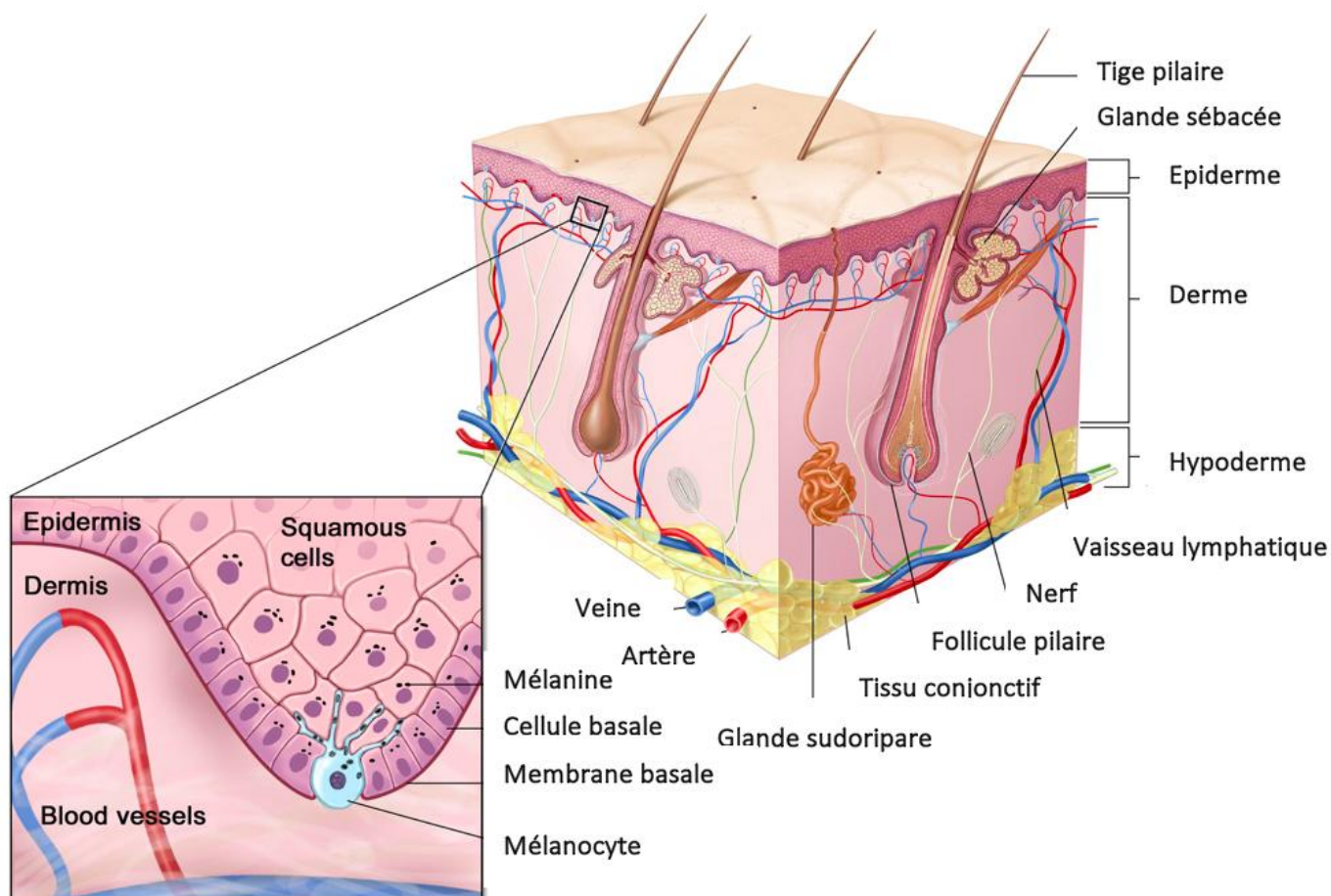


Figure 1 : Coupe schématique de la peau [6]

1. L'épiderme :

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

Ils existent quatre populations cellulaires différentes, objectivées sur le schéma suivant :

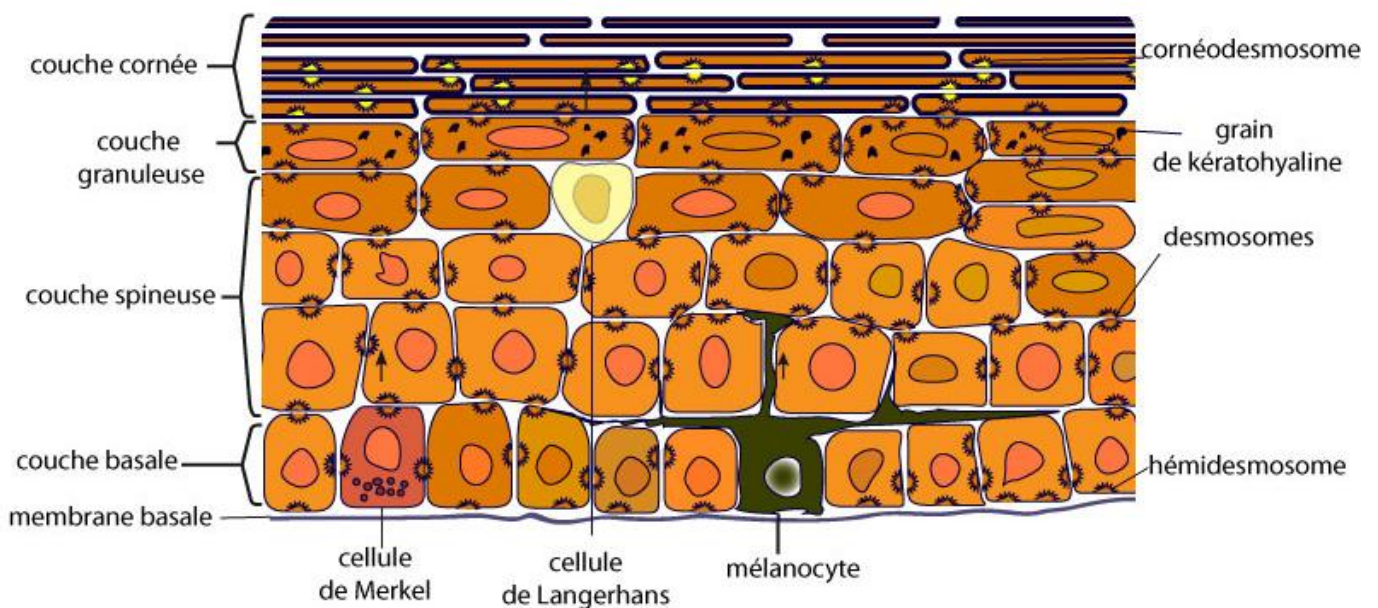


Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale montrant les populations cellulaires de l'épiderme [7]

a. Les kératinocytes :

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

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

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

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

- **La couche basale** : constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.
- **La couche spinieuse** : constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonales. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spinieuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux

- **La couche granuleuse** : constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.
- **La couche cornée** : constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie.

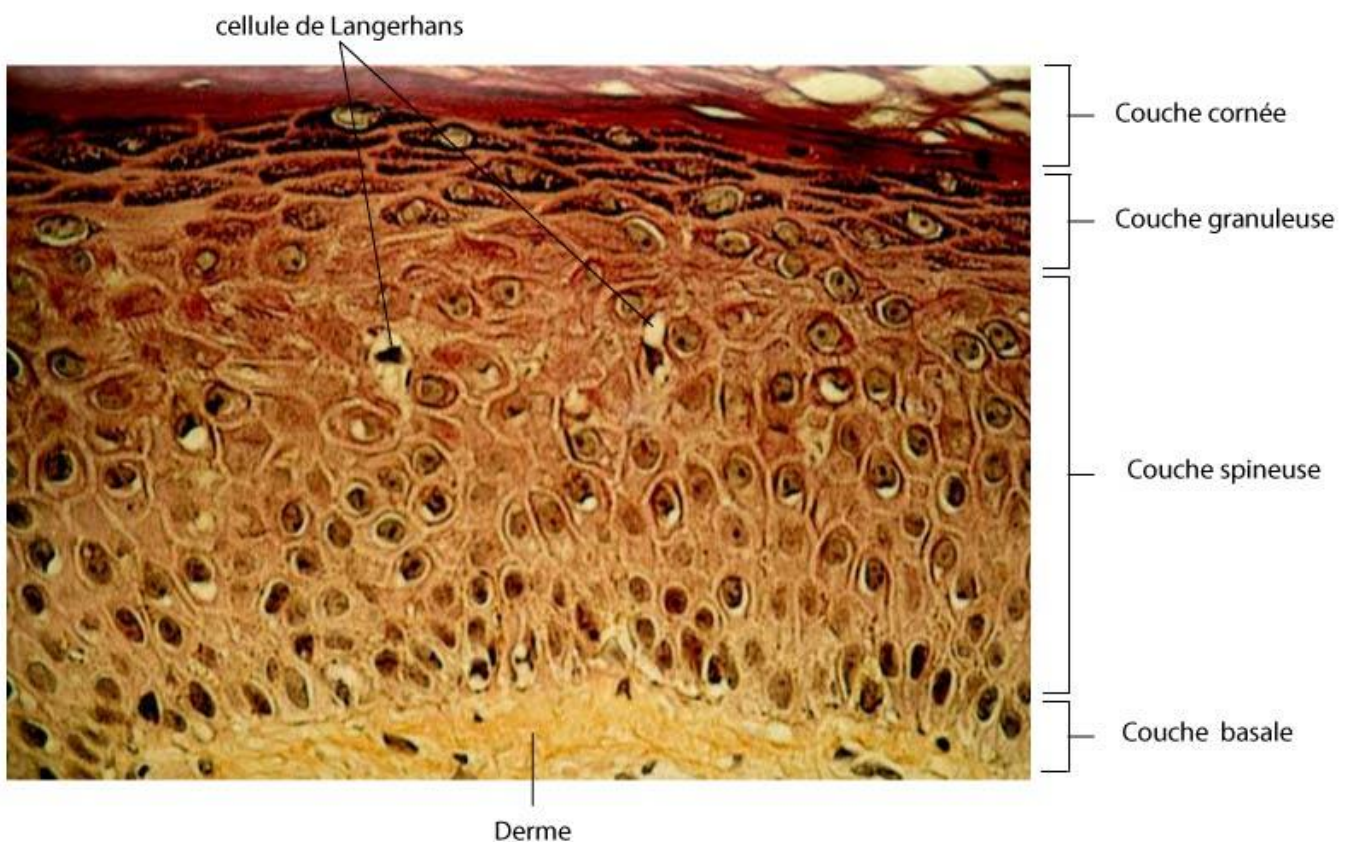


Figure 3 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique [7]

b. Les mélanocytes :

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

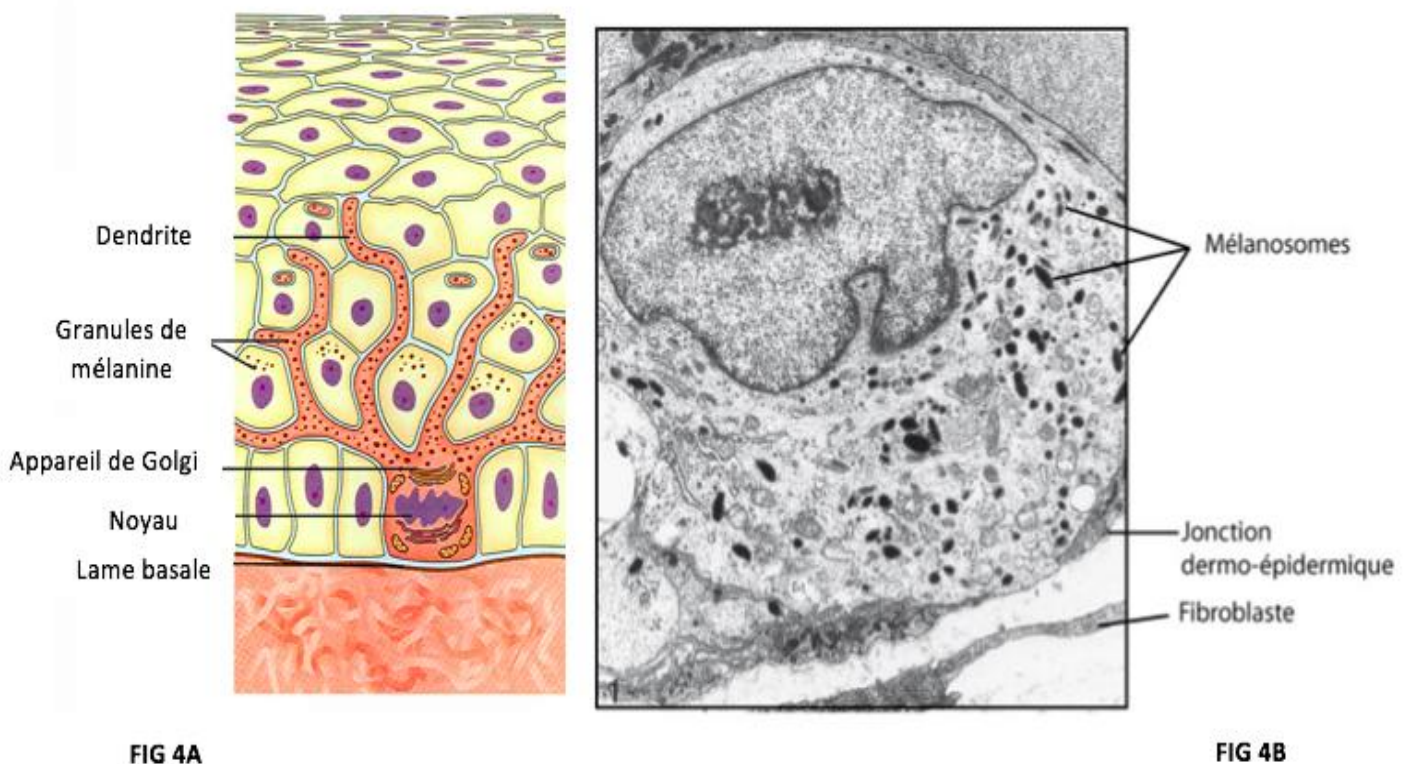


Figure 4 : Représentation schématique du mélanocyte (FIG 4A) Aspect du mélanocyte en microscopie électronique (FIG 4B) [8]

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

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

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

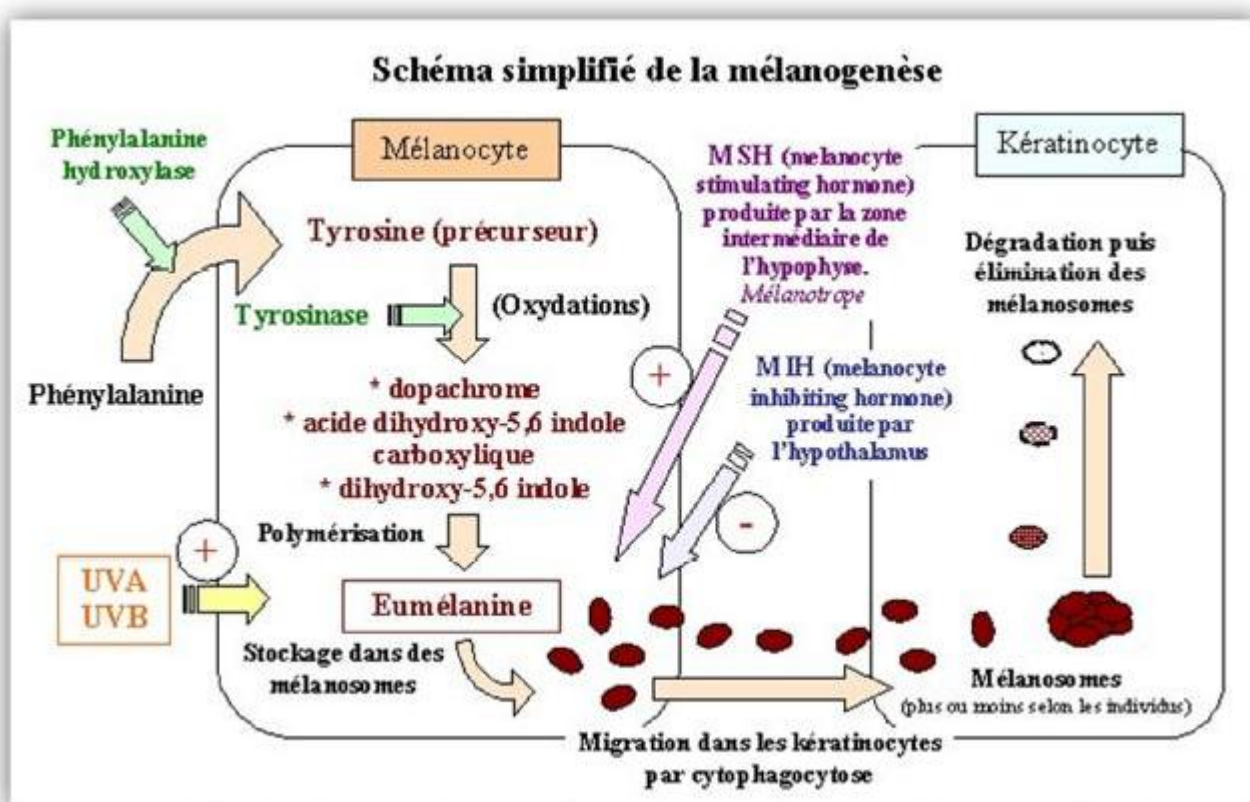


Figure 5 : schéma simplifié de la mélanogenèse [9]

c. Les cellules de Langerhans :

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

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

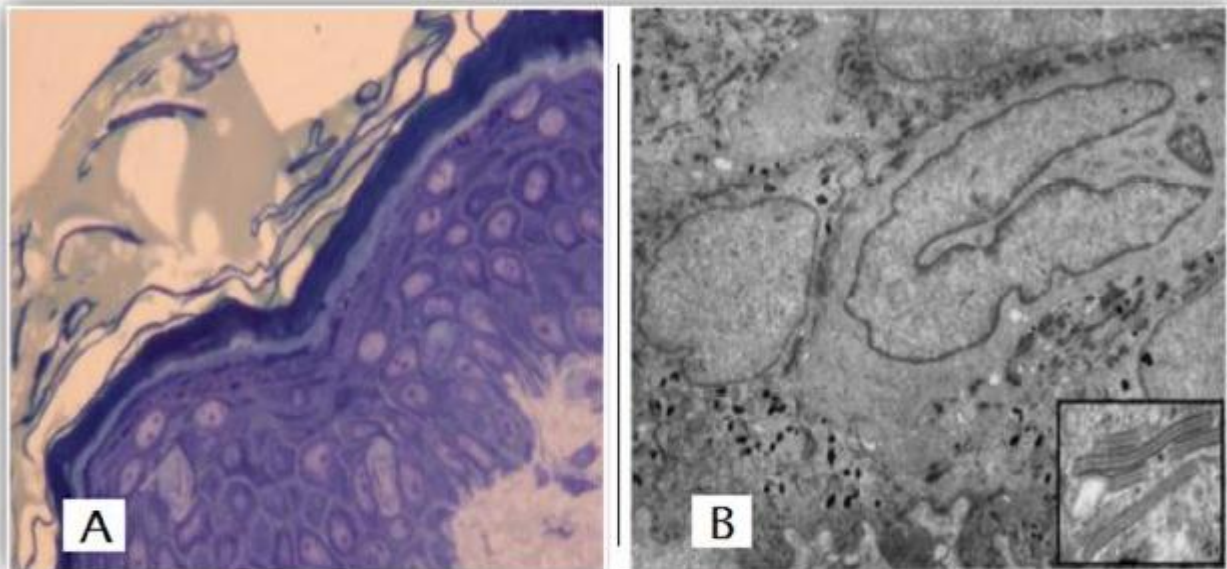


Figure 6 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B) [6]

d. Les cellules de Merkel:

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

2. La jonction dermo-épidermique :

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

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

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

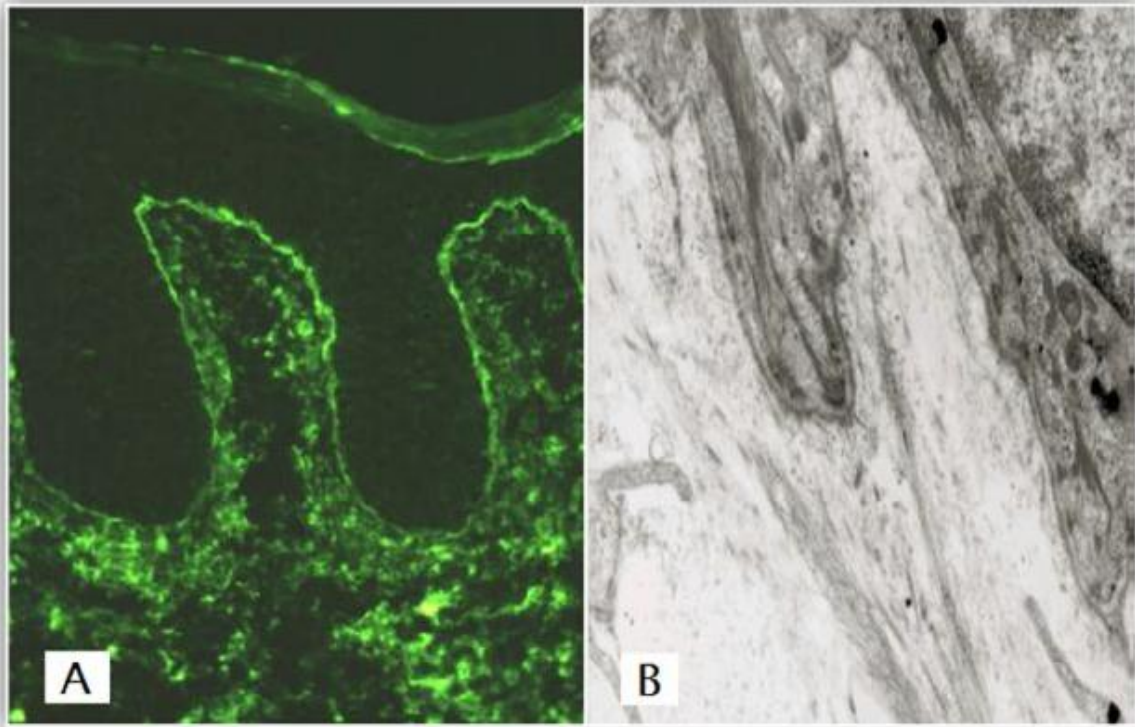


Figure 7 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration

(A) et en microscopie électronique (B) [6]

3. Le derme:

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

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

Deux zones différentes peuvent être distinguées dans le derme :

a. Le derme papillaire :

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

b. Le derme réticulaire sous-jacent :

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

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

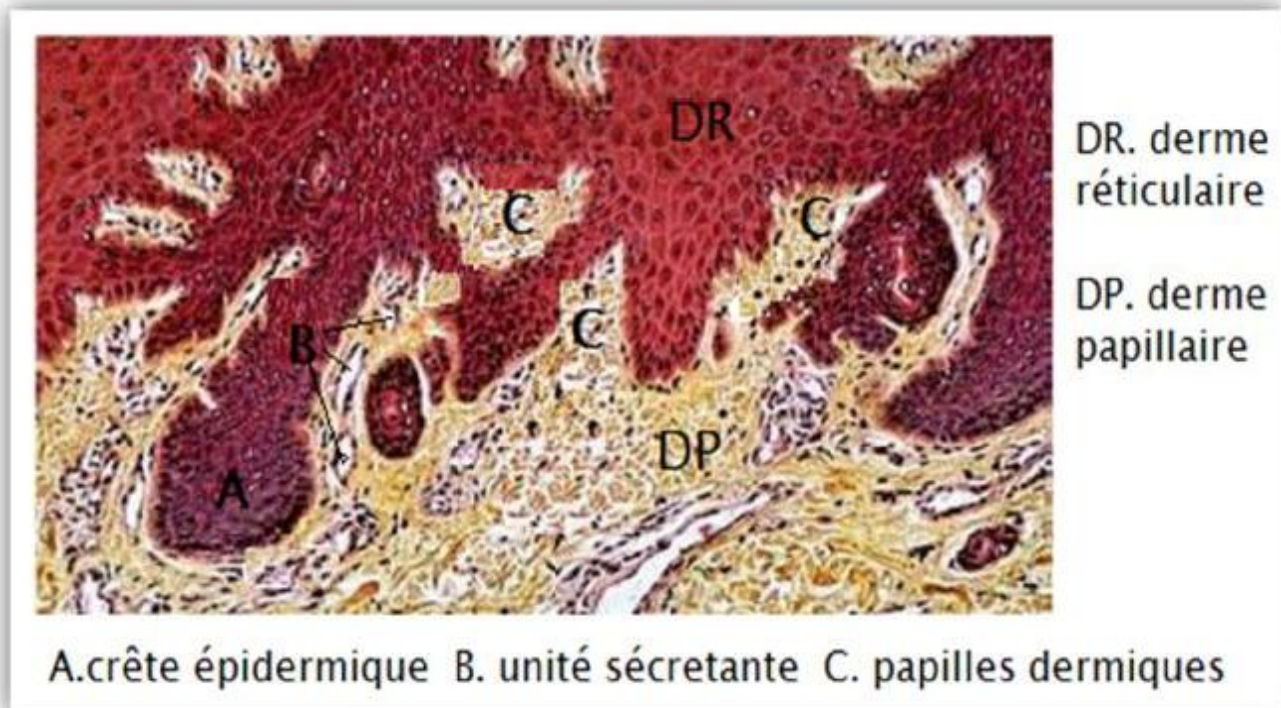


Figure 8 : coupe schématique du derme [9]

4. L'hypoderme :

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

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

5. Les annexes cutanées :

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

ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

c. Les follicules pilo-sébacés :

Les follicules pilo-sébacés comportent :

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

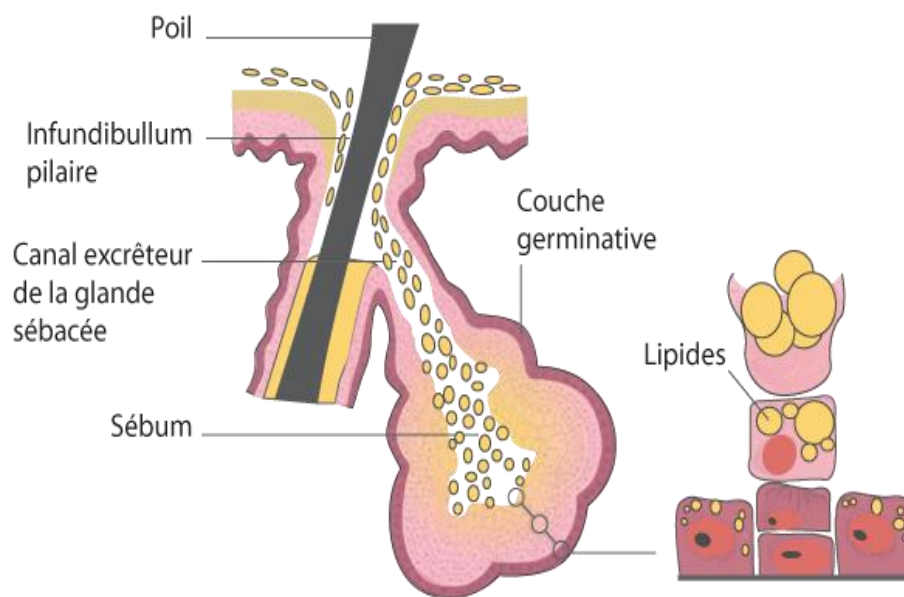


Figure 9 : Structure de la glande sébacée [6]

d. Les glandes sudoripares :

Ces glandes sont de deux types :

- Les glandes sudoripares eccrines : réparties sur toute la surface de la peau, très abondantes au niveau des paumes et des plantes, produisent la sueur sous contrôle du système nerveux autonome.
- Les glandes sudoripares apocrines : ne sont présentes que dans certaines régions de l'organisme : creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Elles sont plus développées chez certains mammifères et produisent une sécrétion visqueuse lactescente et odorante responsable du marquage territorial et de l'attraction sexuelle. Chez l'homme, leur rôle n'est pas connu.

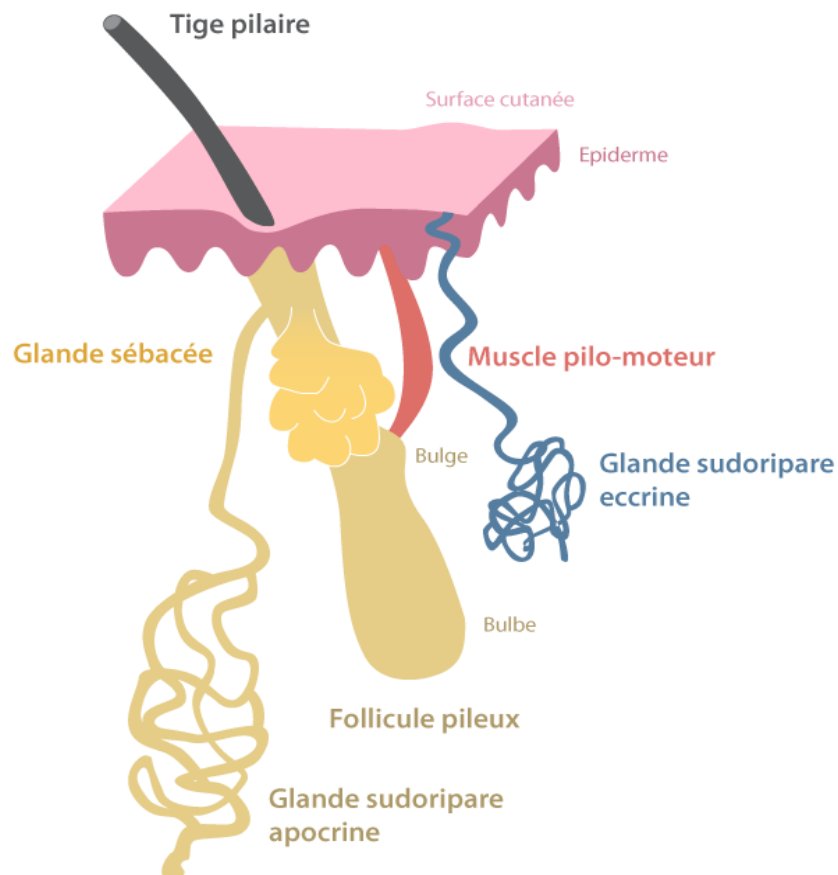


Figure 10 :Représentation schématique des annexes cutanées [6]

e. Les ongles :

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

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

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

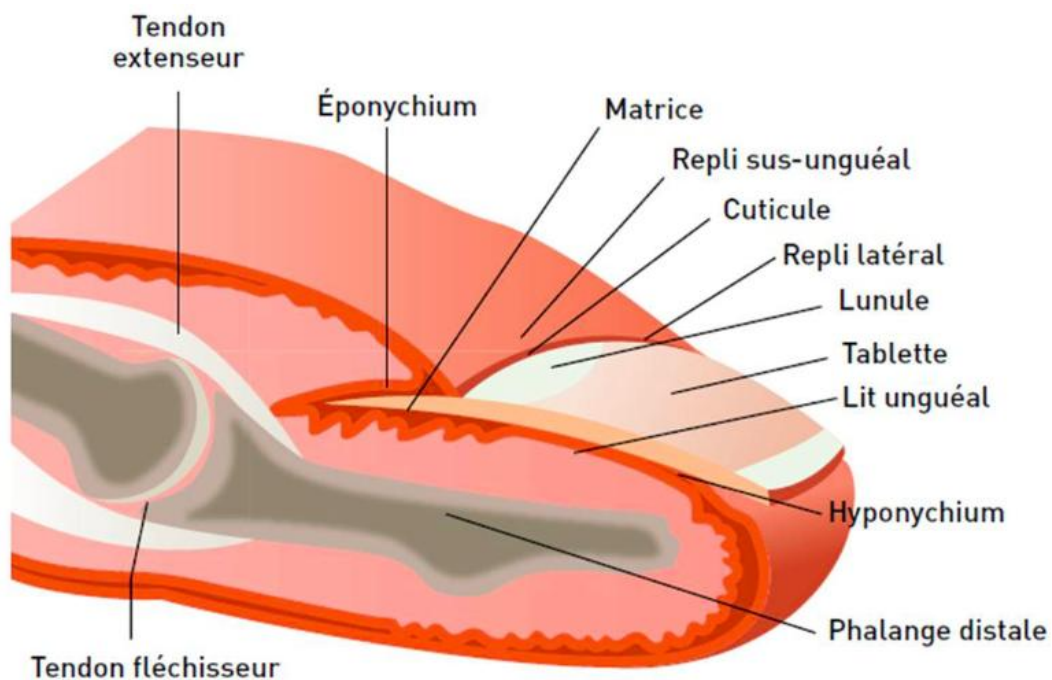


Figure 11 : Anatomie de l'ongle [6]

6. Vascularisation et innervation :

a. Vascularisation :

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

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

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

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

b. Innervation :

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

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

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

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

B. Physiopathologie du mélanome : [10, 11, 12, 13, 14]

1. Le développement normal des mélanocytes :

a. Origine de la lignée mélanocytaire et migration des mélanoblastes :

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

b. La régénération physiologique des mélanocytes :

L'incroyable longévité de la pigmentation des cheveux et des poils durant la vie adulte suggère fortement la présence de cellules possédant les mêmes caractéristiques qu'une cellule souche : localisée dans une niche protégée, survivant dans un état quiescent et possédant la capacité de se diviser et se différencier indéfiniment. Ces cellules souches adultes servant à régénérer les mélanocytes sont appelées « cellules souches de mélanocytes » (CSM) et se retrouvent au niveau du renflement (« bulge ») de chaque follicule pileux.

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

2. Histogénèse du mélanome :

L'histogénèse des mélanomes suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent dans une première phase « horizontalement » en nappe, au-dessus de la membrane basale (phase intra épidermique) puis dans le derme superficiel (phase micro invasive), et dans une deuxième phase « verticalement » pénétrant profondément le derme (phase invasive).

Le mélanome a donc en règle :

- Une composante intra-épidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme ;
- Une composante dermique invasive associée à une inflammation [13].

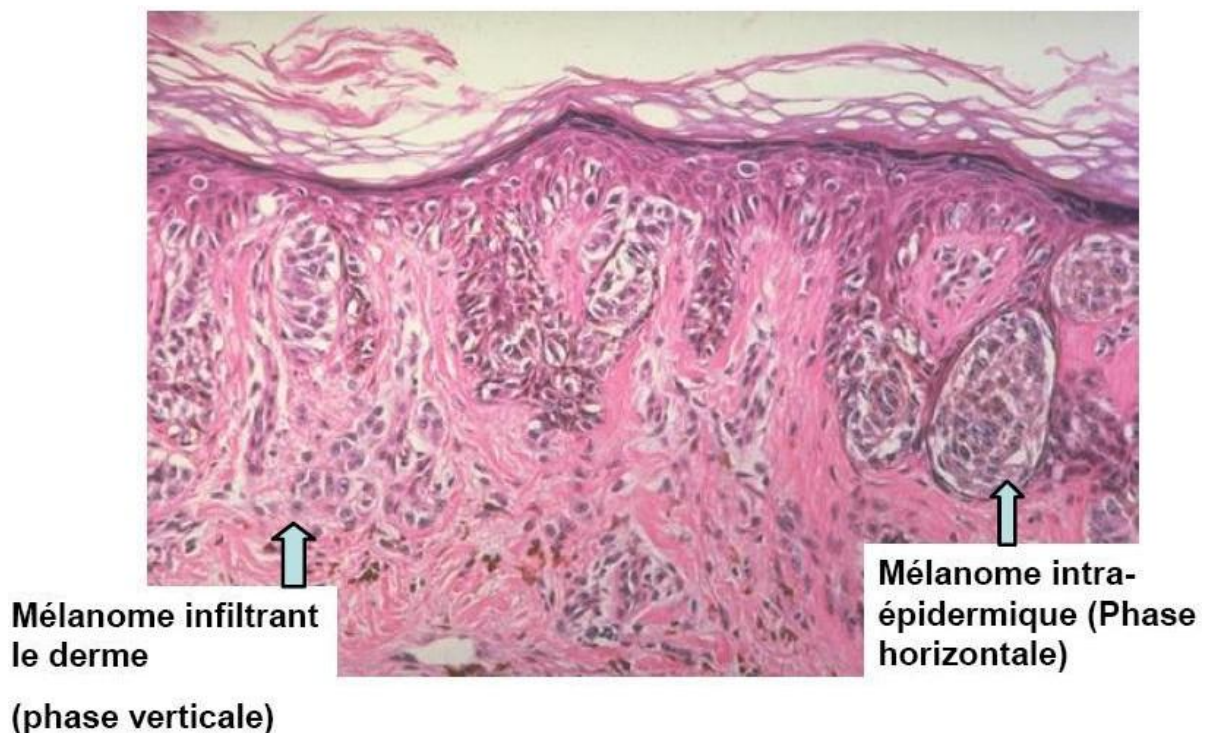


Figure 12 : coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome

[14].

3. La physiopathologie moléculaire:

a. Le passage d'un nævus à un mélanome primaire :

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

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

Tableau 1 : Fréquence des mutations au cours du développement du mélanome [10]

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

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

Tableau 2 : La fréquence des différentes mutations dépend du type de mélanome [10]

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

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

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

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

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

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

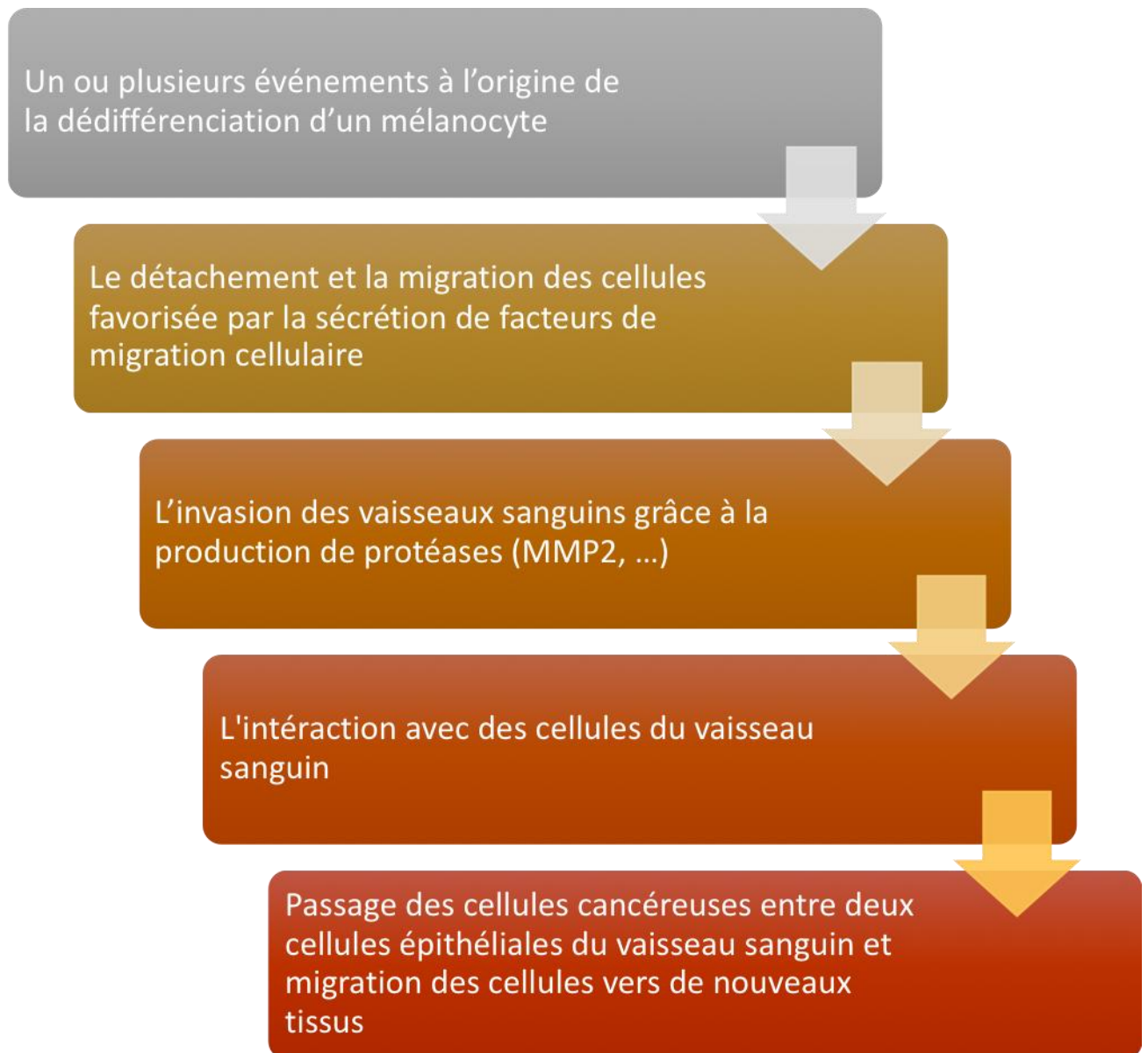


Figure 13 : Les différentes étapes du processus de métastases [10]

II. Epidémiologie:

Au fur et à mesure de la destruction de la couche d'ozone, l'atmosphère perd de plus en plus sa fonction de filtre protecteur et davantage d'UV solaires atteignent la surface de la terre. On estime qu'une diminution de 10 % de la concentration d'ozone entraînera l'apparition de 300 000 cancers cutanés non mélanocytaires et 4500 mélanomes de plus. L'incidence mondiale du mélanome continue à progresser. Toutefois, les principaux facteurs de prédisposition à ce cancer semblent être liés à une exposition au soleil dans le cadre des loisirs et à des antécédents de coups de soleil. Il s'agit là de facteurs qui sont de la responsabilité de chaque individu.

A. Epidémiologie descriptive:

1. Fréquence :

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

- En Europe : Le mélanome malin est le neuvième cancer le plus fréquent, avec plus de 100 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (3% du total), les plus hauts taux d'incidence normalisés selon l'âge pour le mélanome malin sont en Suisse pour les hommes et pour les femmes au Danemark alors que les taux les plus bas sont en Albanie pour les hommes et les femmes. [15]
- En France, 14 325 nouveaux cas de mélanomes cutanés projetés en 2015 en France métropolitaine (7 083 hommes et 7 242 femmes) et 1 773 décès (1 033 hommes et 740 femmes), ce cancer représente 3,7 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. [16]

- Aux Etats-Unis : Le mélanome représente moins de 2% des cas des cancers de la peau mais provoque une grande majorité de décès et les estimations de l'American Cancer Society pour le mélanome aux Etats-Unis pour 2015 :
 - Environ 73 870 nouveaux mélanomes diagnostiqués (environ 42 670 chez les hommes et 31 200 chez les femmes)
 - Environ 9940 personnes sont attendues à mourir d'un mélanome (environ 6640 hommes et 3300 femmes). Et les taux de mélanome ont été en hausse pendant au moins 30 ans. [17]
- En Afrique : malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles, ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations.

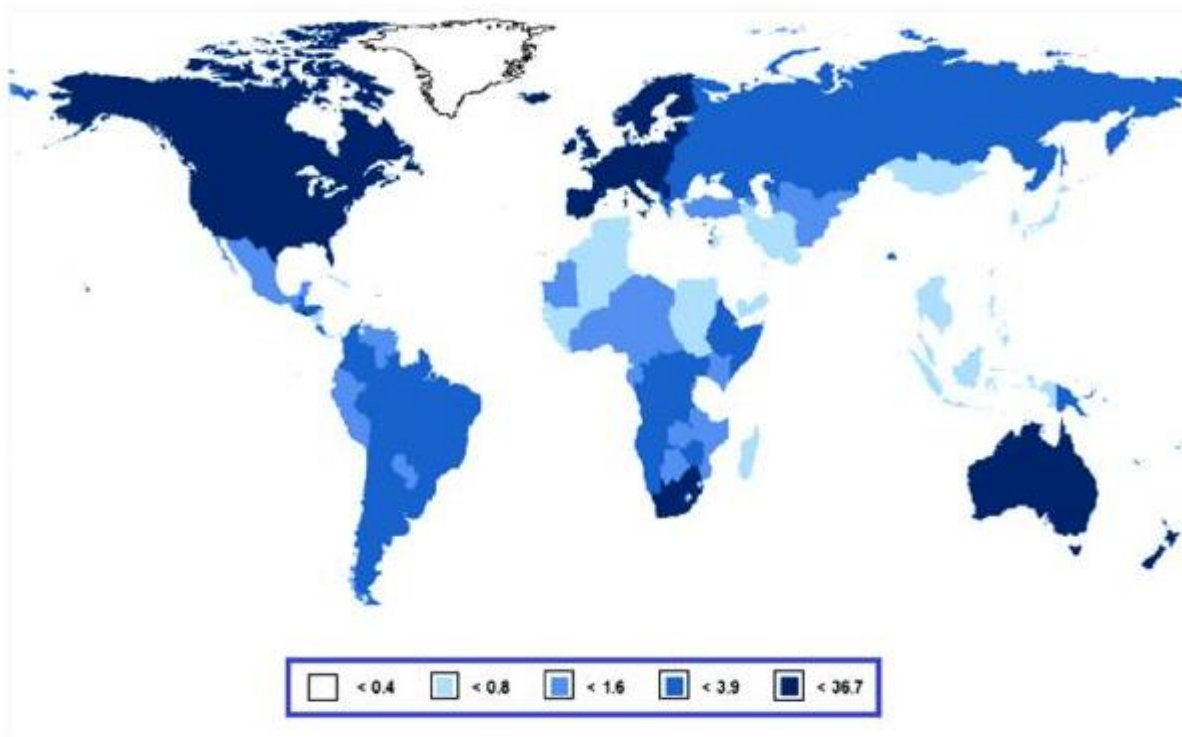


Figure 14 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence) [10]

Au Maroc, les cancers cutanés occupent le deuxième rang après les cancers digestifs, le mélanome occupe la troisième position après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Une étude du registre hospitalier des cancers du service d'anatomopathologie CHU Hassan II – FES entre 2004 et 2010 a montré que le mélanome représente 3,89% de l'ensemble des cancers cutanés. [18]

Répartition des cancers cutanés selon le nombre de cas

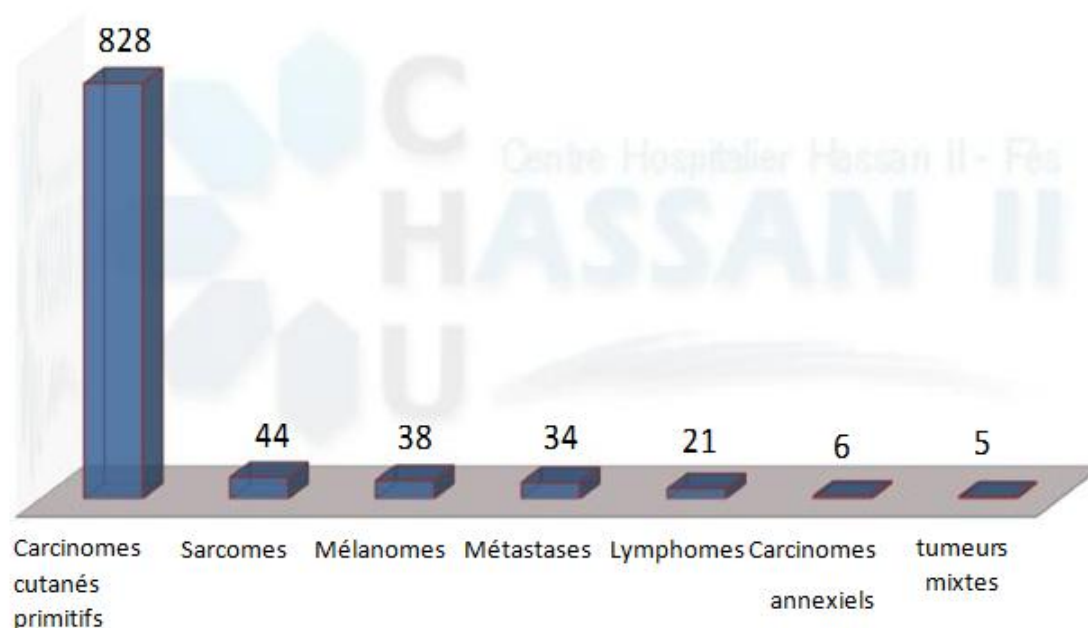


Figure 15 : répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU Hassan II–FES entre 2004 et 2010 [18]

2. L'âge de survenue :

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen, selon différentes études, de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. En fait, il est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes (en particulier les jeunes femmes). [17] Au Maroc, et selon la précédente étude, L'âge moyen de survenue était de 56,3ans avec un âge médian de 60 ans. Aucun cas de mélanome n'a été enregistré chez des enfants, l'âge le plus jeune étant de 18 ans et 75% des cas avaient entre 47 et 70,5 ans. [18]

3. Le sex-ratio :

Les taux d'incidence sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes dans les groupes d'âge jeunes surtout entre 20 –24 ans avec un sexe ratio de 4H/10F, cependant les hommes ont des taux plus élevés à partir de l'âge de 64 ans avec un sexe ratio de 17H/10F. [16]

La sex-ratio standardisée mondial est de 1,08 H/F. [20]

4. La topographie :

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

La distribution de fréquence du mélanome par site anatomique diffère entre les caucasiens et les populations de minorités ethniques, alors que les caucasiens ont une prédilection pour développer des lésions sur les surfaces exposées au soleil, y compris le visage et le cou, les sujets de race noire ont des lésions principalement situées sur la muqueuse photo-protégée et les sites acraux, en particulier le pied, qui est supposé être lié à une lésion traumatique. Ce modèle de distribution a également été observé chez les portoricains et la série asiatique. [21]

B. Epidémiologie analytique :

1. Les facteurs de risque intrinsèques :

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

D'autres facteurs sont également génétiquement transmis :

- La sensibilité de la peau au soleil qui est définie par le phototype. Les sujets à peau claire, à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides sont les plus sensibles au soleil (phototypes I–II). Le phénotype. « Roux » est lié aux variantes du gène du récepteur de la mélocortine (MC1R) dont certains sont associés au risque de mélanome. [21]



Figure 16 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick). [21]

- Le nombre, la taille et l'aspect des nævus. Une forme particulière est le «syndrome du nævus atypique» défini par la présence en grand nombre de nævus ($N > 50$), souvent de grande taille (> 6 mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, polychromie), et pouvant aussi siéger en peau non exposée au soleil (cuir chevelu, fesses et seins chez la femme).
- Le xeroderma pigmentosum, une affection autosomique récessive, elle associe une photosensibilité cutanée et oculaire, un aspect poikilodermique et un défaut des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN après

l'action des UV, ce qui favorise la survenue de multiples tumeurs cutanées : tumeurs bénignes (kératoses actiniques, kérato-acanthomes) et surtout les cancers cutanés (carcinomes spino et basocellulaire, mélanome) sur les zones exposées aux UV. Des anomalies neurologiques sont associées dans environ 20% des cas [22,23].

2. Les facteurs de risque extrinsèques :

2.1. L'exposition solaire :

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

Les trois types de rayonnements ultraviolets émis par le soleil (UVA, UVB, UVC) se distinguent par leur intensité, leur longueur d'onde et leur capacité à pénétrer la peau plus ou moins profondément. Les UVA représentent 95% des UV qui arrivent à la surface de la terre, les UVB, 5%. Les UVC sont quant à eux filtrés par la couche d'ozone. Alors que l'on croyait auparavant que seuls les rayons ultraviolets très énergétiques (UVB) provoquaient des cancers, on sait aujourd'hui que les ultraviolets moins énergétiques (UVA) y contribuent autant. [24]

Les UVB et UVA agissent chacun à leur façon :

- Les UVB en pénétrant dans la peau, agissent par un mécanisme direct en provoquant des mutations au niveau des gènes des cellules ;
- Les UVA agissent quant à eux principalement par un mécanisme indirect en induisant la libération de radicaux libres qui altèrent les membranes

cellulaires et les noyaux ;

Les UVB ne dépassent pas l'épiderme, les UVA atteignent le derme

2.2. Notion de traumatisme :

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome acrolentigineux est due dans 25 à 55 % des cas à un traumatisme en s'appuyant sur le fait que ces mélanomes surviennent dans des zones supportant du poids et sur leur prépondérance au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes. La notion de traumatisme est actuellement controversée, dans l'étude rétrospective de Kaskel qui a conclu que sur la base épidémiologique et la recherche clinique et scientifique à ce jour, il semble n'y avoir aucune preuve du rôle de traumatisme dans la pathogenèse du mélanome. [25, 26]

2.3. Immunodépression et infection :

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

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

Le risque de mélanome malin est 50% plus élevé en cas infection VIH Selon une étude d'Oslen. [27]

III. Diagnostic positif:

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

A. L'anamnèse :

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

- les antécédents familiaux de mélanome, ou d'un autre cancer
- les antécédents personnels de mélanome (risque de second mélanome = 5 à 8%), ou d'un autre cancer
- les antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil, ou d'usage antérieur d'un lit de bronzage.
- immunodépression
- nævus congénital géant
- grand nombre de grains de beauté
- grains de beauté anormaux
- grand nombre de taches de rousseur
- sensibilité au soleil ou incapacité de bronzer.[21]

B. L'examen clinique :

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

- une lésion asymétrique (A)
- une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques
- une lésion à couleur (C) hétérochrome (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)

- une lésion avec un diamètre (D) supérieur à 6 mm (critère non spécifique)
- une lésion d'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief). Un prurit ou un saignement au contact sont également possibles quand la tumeur progresse. [21]



Figure 17 : règle de l'ABCDE [21]

Le signe du « vilain petit canard » ou méthode cognitive visuelle est un concept récent, introduit en 1998 par Grobet et al, fondé sur l'examen visuel différentiel des nævus d'un patient donné, considérant que, très souvent, un mélanome présentera un aspect original par rapport aux autres nævus de ce patient, qui, eux, appartiennent en général à un très petit nombre de groupes de similitude perçue (GSP). Cette approche est complémentaire à l'approche classique employée quotidiennement par les dermatologues qui consiste à repérer les signes visuels de malignité de manière absolue, quel que soit le(s) type(s) des nævus du patient. [28]

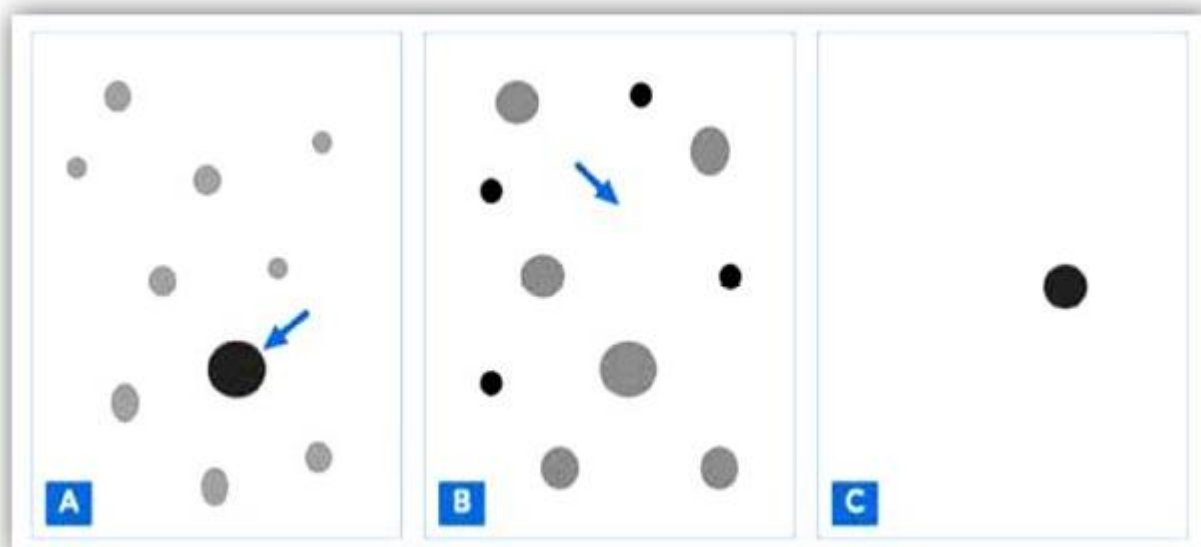


Figure 18 : Trois exemples « d'un vilain petit canard » [28]

Le tableau suivant résume la différence entre un mélanome et un nævus :

Tableau 3 : différence clinique entre mélanome et Nævus [21] :

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



Figure 19 : différence clinique entre mélanome et Nævus [21]

C. Dermoscopie [29]

1. Intérêt :

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

2. Principe :

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

3. Stratégie diagnostique :

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

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

Pour répondre à cette question, un algorithme en six points est utilisé, consistant à rechercher dans une première étape les signes positifs d'une lésion mélanocytaire, et éliminer dans la deuxième étape les diagnostics différentiels. Si l'on n'a pas de signes positifs de lésion mélanocytaire, et que l'on a éliminé les autres diagnostics, on conclut par défaut à une lésion mélanocytaire. La figure ci- dessous nous détaille cette démarche

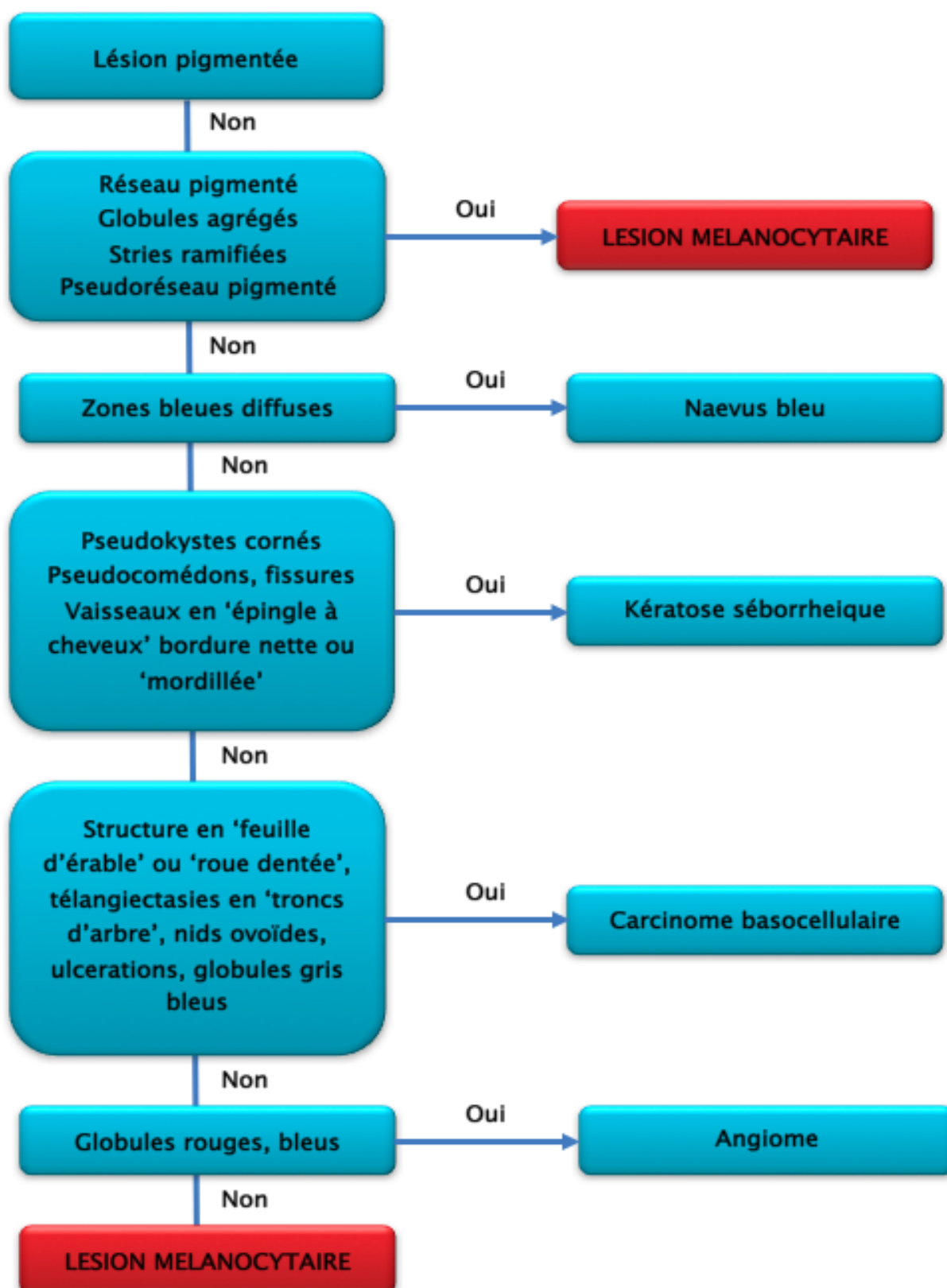


Figure 20 : Détermination du caractère mélanocytaire d'une lésion pigmentée [29]

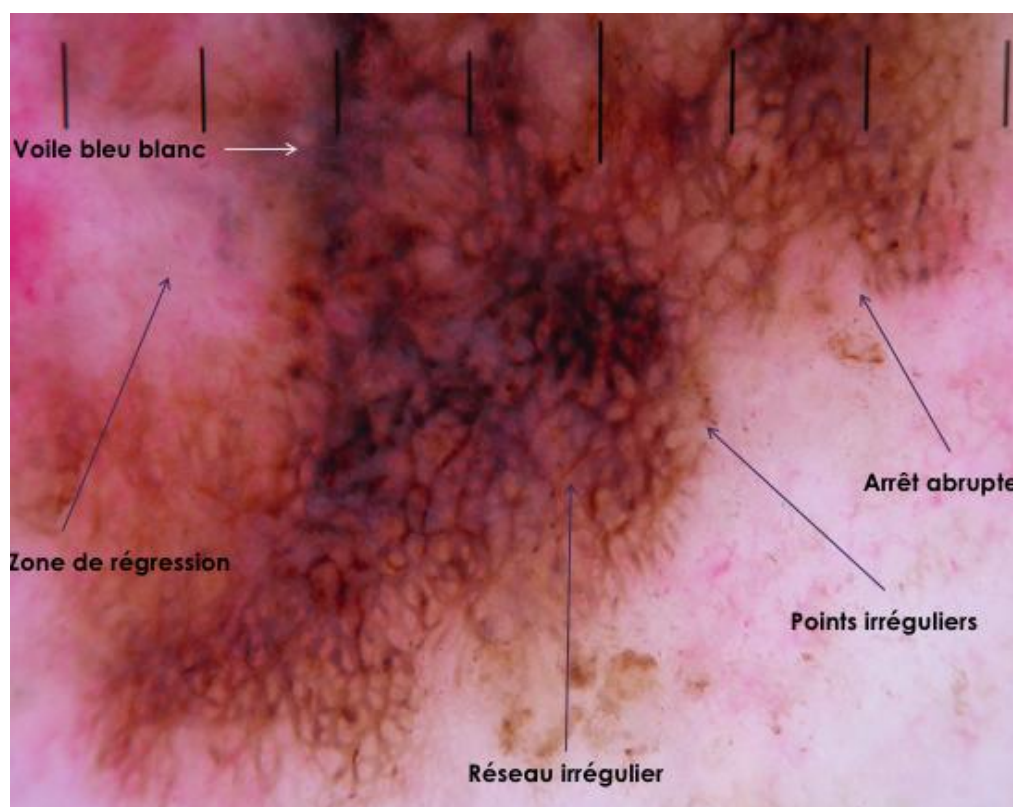


Figure 21 : Critères positifs d'une lésion mélanocytaire par dermoscopie [29]

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

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

La règle ABCD permet avec des critères simples de calculer un score, le score dermoscopique total (SDT), qui permet de classer les lésions mélanocytaires en bénignes, malignes ou suspectes.

L'asymétrie d'une lésion en dermoscopie tient compte non seulement du contour, mais également de la couleur et de l'architecture :

- Si la lésion est parfaitement symétrique, le score d'asymétrie est de 0
- Si l'on a un axe de symétrie, le score est de 1
- Si l'on n'a pas d'axe de symétrie le score est de 2.

Le score des bords d'une lésion est évalué en découpant les bords de la lésion en huit zones. Chaque bord qui se termine de manière abrupte et irrégulière, et non en s'effaçant progressivement vers la périphérie, compte pour 1 point.

En dermoscopie, il existe six couleurs : blanc, rouge, brun clair, brun foncé, gris-bleu et noir. Pour chaque couleur présente on ajoute un point en plus. Le score « couleur » va donc de 1 à 6.

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

On obtient le score SDT en ajoutant le score d'asymétrie multiplié par 1,3, plus le score des bords multiplié par 0,1, plus le score couleur multiplié par 0,5, plus le score dermoscopique multiplié par 0,5 :

- Une lésion avec un score inférieur à 4,75 est considérée comme bénigne,
- entre 4,75 et 5,45 comme une lésion suspecte,
- et supérieur à 5,45 comme une lésion maligne.

D. Histologie

1. Prélèvements et techniques de l'examen :

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

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

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

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

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

L'immunohistochimie trouve son indication surtout en cas de difficulté à déterminer la nature mélanocytaire. La microscopie électronique demande des fixateurs adaptés. [30]

2. Le diagnostic positif histologique du mélanome :

a. La nature mélanocytaire :

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

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

L'affirmation de la nature mélanocytaire par les colorations standards est parfois difficile en cas de mélanome achromique, le recours à l'immunohistochimie permet à l'aide des anticorps protéine S100, anticorps anti Mélan-A et anticorps monoclonal HMB45 d'affirmer cette nature. [31]

b. Les critères de malignité :

❖ Critères architecturaux :

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

- Asymétrie de la lésion
- Mauvaise délimitation latérale, mais celle-ci peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- Thèques mélanocytaires épidermiques confluentes, variables en taille et forme, disposées de façon désordonnée (pontage)
- Prédominance de mélanocytes isolés intra-épidermiques, disposés de façon désordonnée
- Composante dermique invasive sans gradient de maturation : dans un nævus, les cellules deviennent de plus en plus petites et « neuroïdes » dans

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

- La présence d'éventuels embolies vasculaires ou d'une extension neurotrophe est précieuse au diagnostic de malignité.

❖ **Critères cytologiques :**

Observés au fort grossissement:

- Pléomorphisme nucléaire.
- Nucléole proéminent
- Mitoses atypiques, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.
- Pigment mélanique poussiéreux, verdâtre ou brunâtre [32]

3. Les facteurs histopronostics :

3.1. Les critères principaux obligatoires dans le compte rendu :

a. Niveau d'invasion selon Clark :

Il permet d'évaluer le pronostic du mélanome en fonction du niveau d'invasion du derme. Cinq niveaux sont distingués:

- Niveau 1 : Mélanome intra-épidermique (mélanome « in situ »)
- Niveau 2 : Invasion partielle du derme papillaire (DP) sans atteindre l'interface DP/DR (derme réticulaire)
- Niveau 3 : Comblement du derme papillaire ou appui des cellules sur l'interface DP-DR.
- Niveau 4 : Infiltration du derme réticulaire
- Niveau 5 : Invasion de la graisse hypodermique

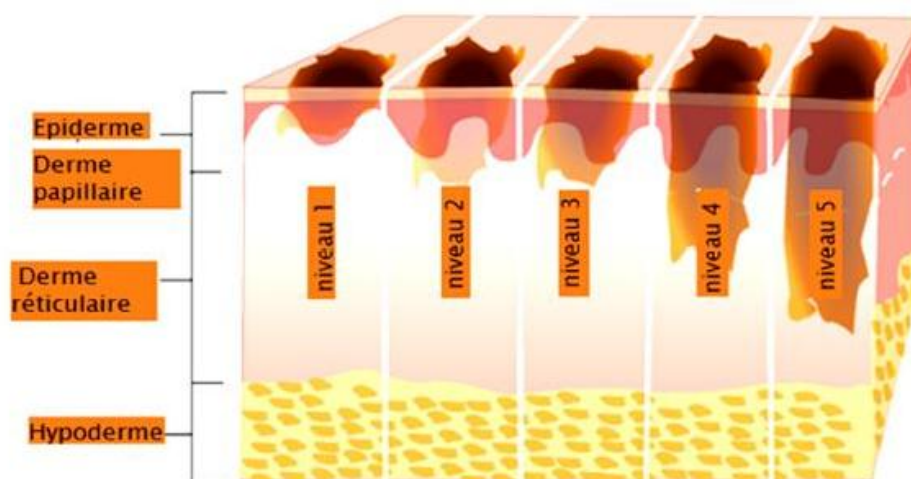


Figure 22 : niveaux de Clark [33]

b. Épaisseur maximale selon Breslow :

Sur coupe histologique colorée standard avec un micromètre oculaire étalonné, elle correspond à l'épaisseur tumorale maximale : mesure verticale depuis la couche granuleuse épidermique la plus superficielle jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde. Mesurée depuis le fond de l'ulcération en cas de mélanome ulcéré

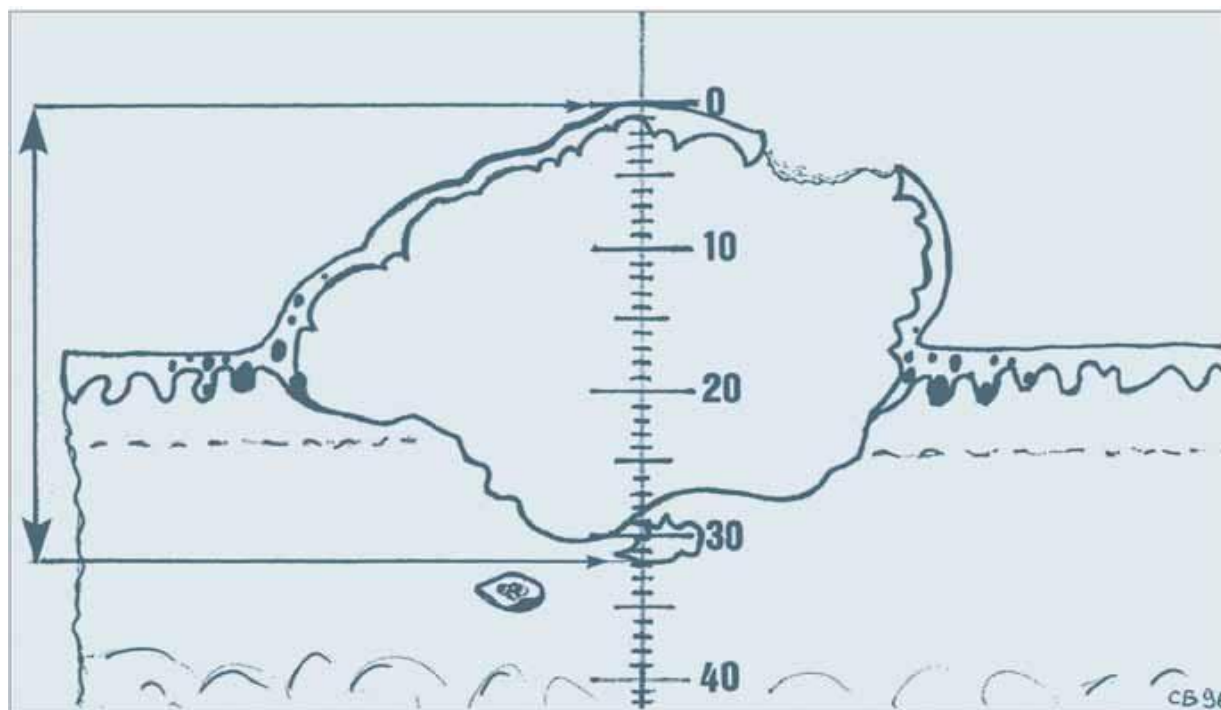


Figure 23 : schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [33]

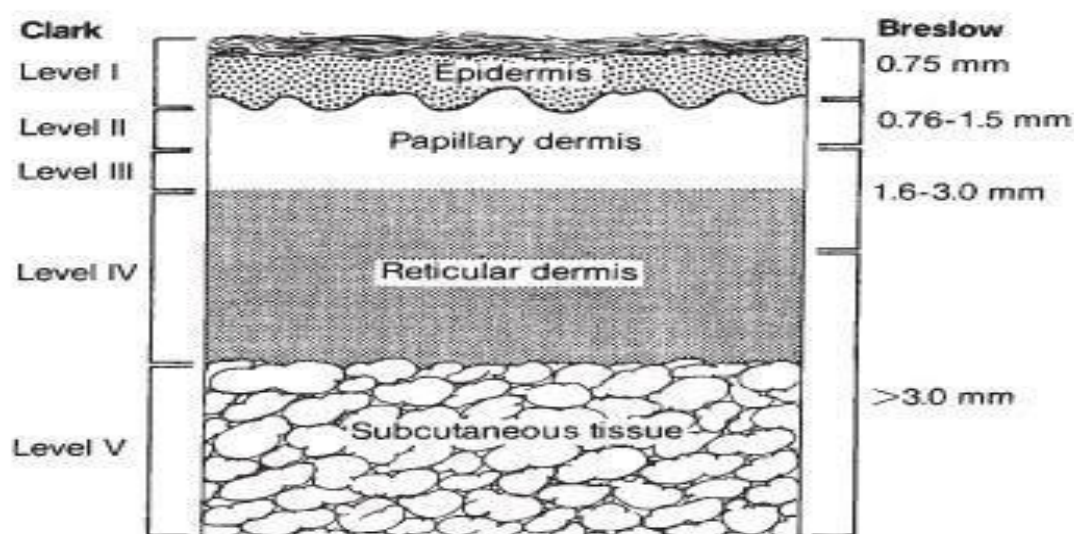


Figure 24 : schéma montrant la corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow [33]

c. Ulcération :

Corrélée à l'épaisseur et l'activité mitotique. Se définit par une interruption microscopique plus ou moins étendue de l'épiderme par la tumeur.

d. Régression :

Se définit par la disparition spontanée totale ou focale des mélanocytes tumoraux dans le derme et/ou l'hypo et /ou l'épiderme. Elle sous-estime le pronostic réel.

e. Phase de croissance :

Horizontale et verticale. Permet de distinguer parmi les mélanomes superficiels et minces ceux qui sont de bon pronostic (en phase horizontale) et ceux qui sont de mauvais pronostic (en phase verticale) [33]

3.2. Les critères accessoires :

- Type histologique : meilleur pronostic des mélanomes de Dubreuilh
- Activité mitotique : mauvais pronostic si >1 mitose/champ au $G\times 40$
- Profil tumoral : mauvais pronostic pour les lésions polypôides et bon pour les planes
- Type cellulaire : mélanome fusocellulaire pur est de meilleur pronostic
- Pigment mélanique : le mélanome achromique serait de plus mauvais pronostic.

4. 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 intra-tumoraux intra-épidermiques.
- L'existence ou non d'une ulcération.

Les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent : l'existence d'emboles (Agglomérats de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins, lymphatiques intra et péri-tumoraux), Le neurotropisme, L'activité mitotique, Les atypies marquées, Les localisations satellites (correspond à des îlots tumoraux situés en dehors de la tumeur à n'importe quel niveau d'épaisseur cutanée dans un rayons de moins de 5 cm), Le type cellulaire, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, La croissance verticale ou horizontale. [33]

E. Les formes anatomo-cliniques:

1. Les formes classiques :

a. Le mélanome à extension superficielle (SSM) :

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

▪ Aspects sémiologiques :

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

▪ Aspects histologiques :

- Prolifération intra-épidermique de mélanocytes atypiques, isolés ou groupés en thèques
- Migration intra-épidermique pagétoïde.
- Composante invasive polyclonale au sein d'un stroma inflammatoire.

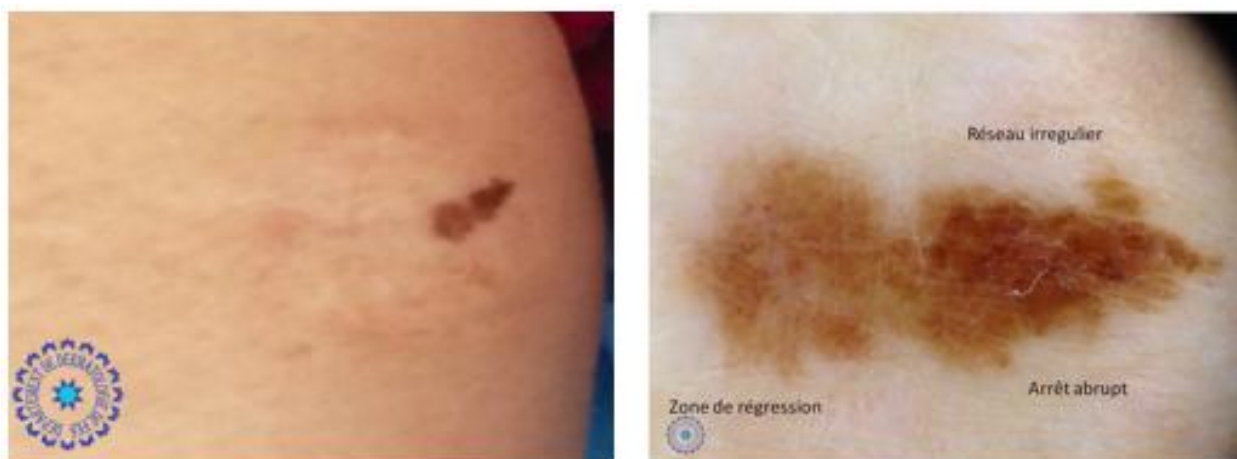


Figure 25 : Mélanome superficiel extensif : SSM (aspect clinique et dermoscopique)

[34]

b. Le mélanome de Dubreuilh :

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

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

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

- Aspects sémiologiques :

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

- Aspects histologiques :

- Début : stade horizontal intra épidermique, stade de « Mélanose » : prolifération mélanocytaire lentigineuse atypique
- Puis apparition de thèques horizontales avec extension aux infundibulums pilaires
- Puis envahissement du derme papillaire (souvent Cellules fusiformes)

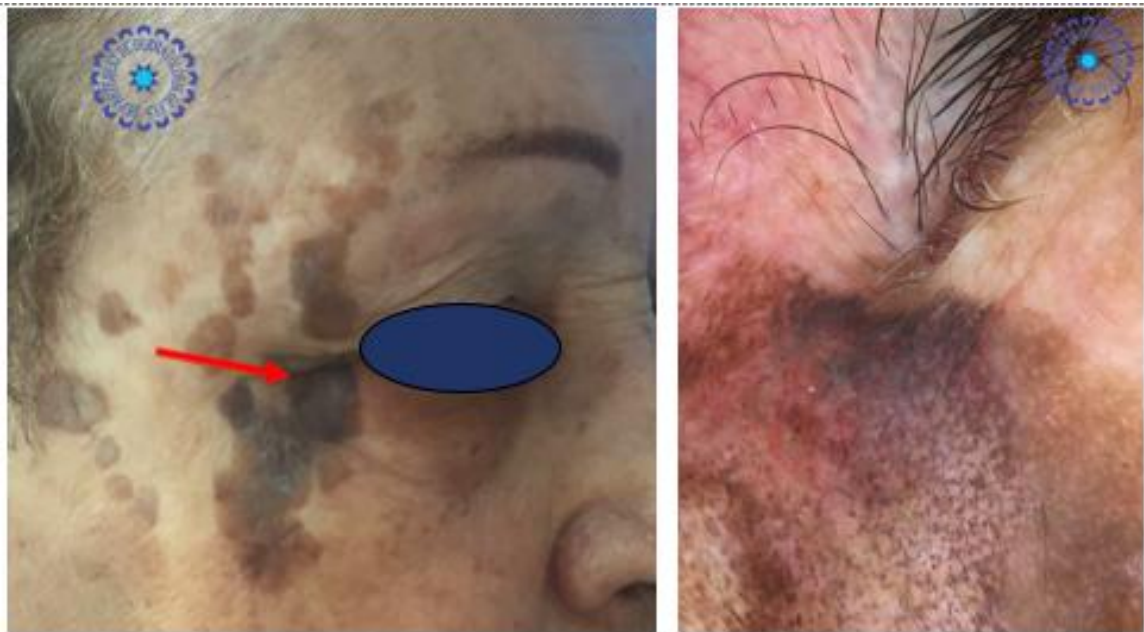


Figure 26 : Mélanome de Dubreuilh (aspect clinique et dermoscopique) [34]

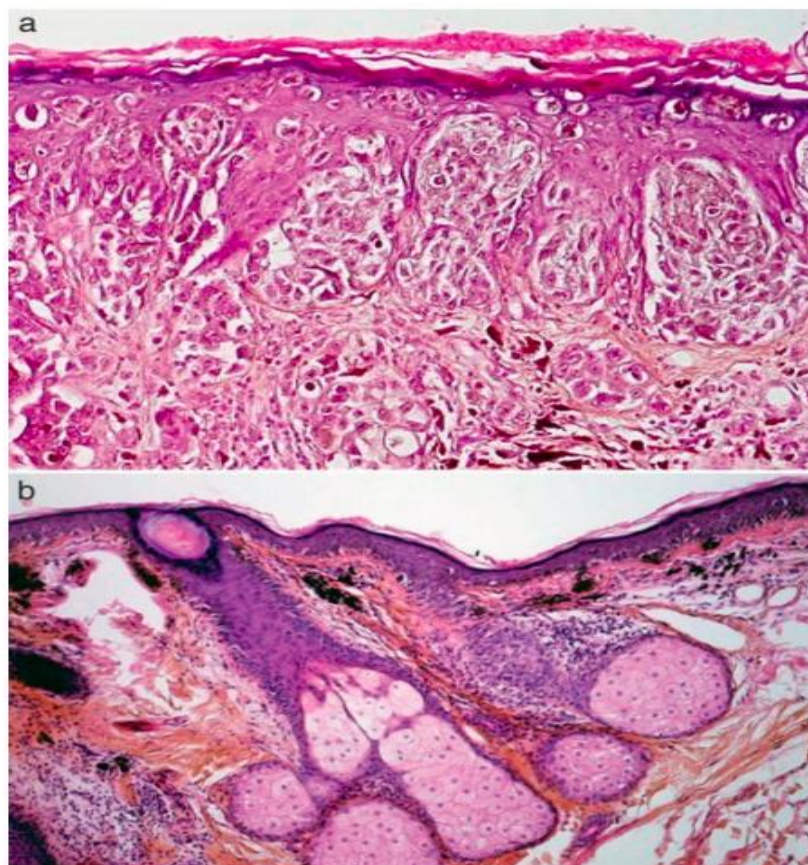


Figure 27 : Les deux types histopathologiques principaux de mélanome. Mélanome pagétoïde type SSM (a) Mélanome lentigineux de Dubreuilh (b) [35]

c. Le mélanome acrolentigineux (ALM) :

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

- Aspects sémiologiques :

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

- Aspects histologiques :

- Hyperplasie épidermique
- Prolifération mélanocytaire lentigineuse atypique avec de longs dendrites
- Composante invasive : extension aux canaux sudoraux avec coulées périvasculaires



Figure 28 : Mélanome acrolentigineux (aspect clinique et dermoscopique) [34]

d. Le mélanome nodulaire :

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

- Aspect sémiologique :

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

- Aspects histologiques :

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

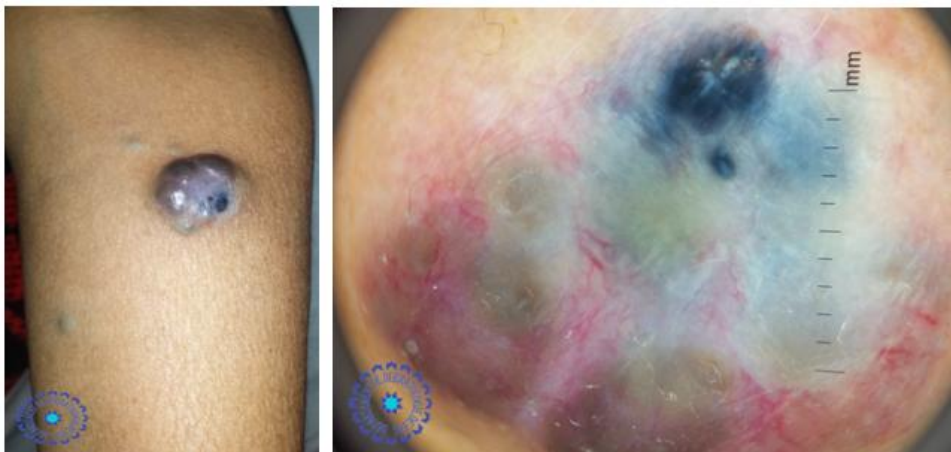


Figure 29 : mélanome nodulaire (aspect clinique et dermoscopique) [34]

2. Les formes inhabituelles des mélanomes :

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

3. Autres formes :

a. Le mélanome unguéal :

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

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

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

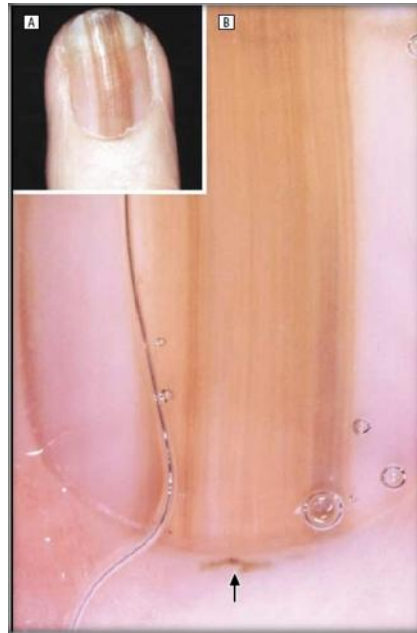


Figure 30 : mélanome unguéal : aspect clinique et dermoscopique (flèche noire : signe de hutchinson) [29]

b. Le mélanome des muqueuses :

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

c. Le mélanome de l'enfant :

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

d. Le mélanome métastatique de primitif inconnu :

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

e. **Le mélanome achromique :**

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

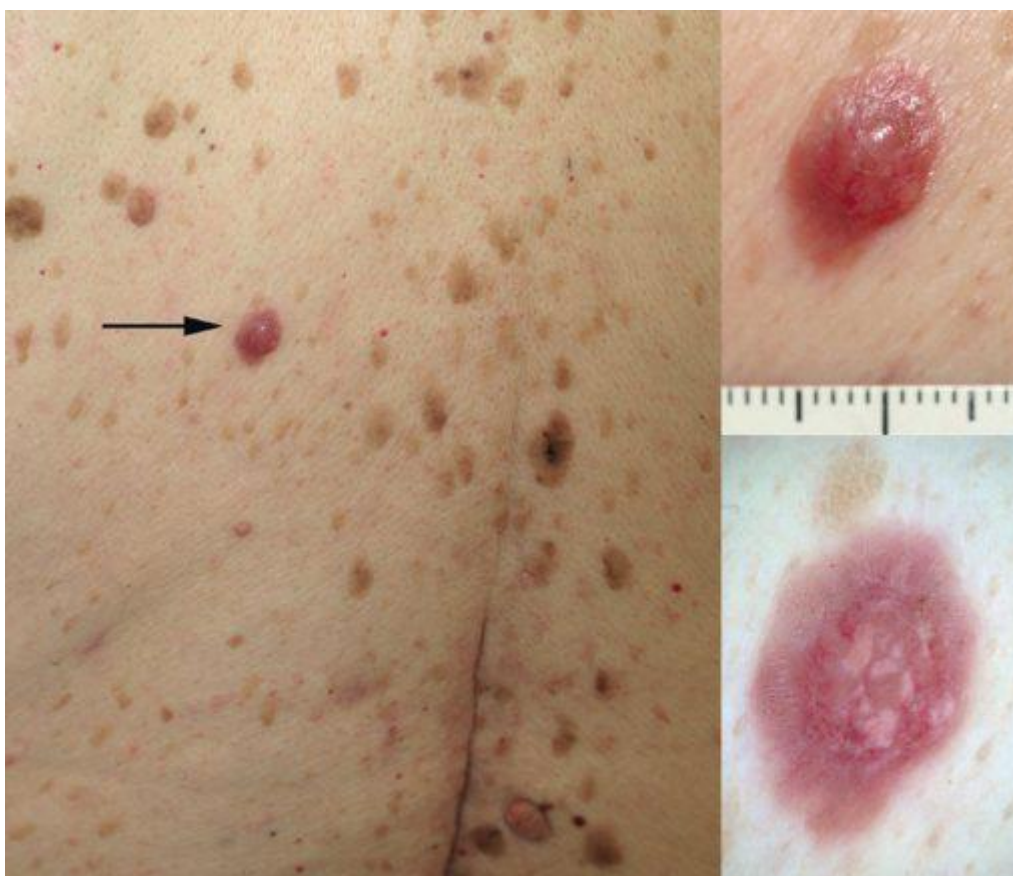


Figure 31 : Mélanome achromique (aspect clinique et dermoscopique) [35]

Tableau 4 : Classification anatomo-clinique des mélanomes [35]

Mélanome	Lentigineux			Superficiel extensif (SSM)	Nodulaire (NM)
	Lentigo malin de Dubreuilh (LM)	Acral lentigineux (ALM)	Mélanome des muqueuses (MLM)		
Fréquence (%)	5 à 10	2 à 10	1	60 à 70	10 à 20 (voire beaucoup moins si l'on applique des critères histologiques stricts : absence de thèques jonctionnelles)
Contingent épidermique témoin de la phase horizontale	Lentigineux	Lentigineux	Lentigineux	Pagétoïde, visible latéralement par rapport au contingent invasif	Absent (ce qui le rend parfois difficile à distinguer d'une métastase)
Contingent invasif témoin de la phase verticale	Rarement présent car très tardif	Inconstamment présent car assez tardif	Fréquent car diagnostic souvent tardif	Le plus souvent présent car assez précoce	Toujours présent car très précoce
Terrain et siège	Sujet âgé, visage, décolleté	Paumes, plantes, doigts, orteils	Bouche, gland, vulve		
Aspect	Macule puis nappe pigmentée puis très tardivement tumeur	Macule, tumeur tardive	Macule pigmentée puis tumeur ulcéro-bourgeonnante souvent partiellement achromique	Macule pigmentée puis tumeur	Tumeur d'emblée et souvent de croissance rapide

IV. Classification des mélanomes:

Classification TNM de L'AJCC 8ème édition : [37]

La classification utilisée est la classification TNM avec les stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). [36]

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui est entrée en vigueur le 1^{er} Janvier 2018, elle prend en compte l'épaisseur, l'ulcération de la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M)

Elle permet une classification normalisée pratique et reproductible permettant une évaluation de l'extension de la maladie avec pour but la formulation d'un pronostic précis et une meilleure codification des indications du traitement, cette classification permet en outre de classer les patients en trois groupes distincts selon l'évolution de leur maladie :

- Mélanome localisé : Stade 0–I–II ;
- Mélanome avec métastases locorégionales (cutanées ou ganglionnaires) : Stade III ;
- Mélanome métastatique à distance : Stade IV.

A. Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération) : catégorie T

L'épaisseur de la tumeur donne une indication sur le degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic. On utilise pour ce faire l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur comprise entre les cellules superficielles de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde.

L'ulcération, en surface du mélanome est également un important facteur pronostic. Il s'agit de la destruction de l'épiderme en regard du mélanome, cette ulcération est visible au microscope, ou parfois à l'œil nu.

Tableau 5 : classification TNM de l'AJCC 8^{ème} édition, catégorie T

Catégorie T	Épaisseur	Ulcération
Tx : épaisseur de la tumeur primaire ne peut pas être évaluée	Non applicable	Non applicable
T0 : absence de preuve de tumeur primaire	Non applicable	Non applicable
Tis : mélanome in situ	Non applicable	Non applicable
T1	≤1.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T1a	<0.8 mm	Sans ulcération
T1b	<0.8 mm 0.8–1.0 mm	Avec ulcération Avec ou sans ulcération
T2	1.0–2.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T2a	1.0–2.0 mm	Sans ulcération
T2b	1.0–2.0 mm	Avec ulcération
T3	2.0–4.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T3a	2.0–4.0 mm	Sans ulcération
T3b	2.0–4.0 mm	Avec ulcération
T4	>4.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T4a	>4.0 mm	Sans ulcération
T4b	>4.0 mm	Avec ulcération

On regroupe fréquemment les mélanomes en 3 groupes :

- « Fin » < 1 mm,
- « Intermédiaire » entre 1 mm et 4 mm,
- « Épais » > 4 mm.

Critères de T1 modifiés :

- La présence de **mitoses** n'est plus un critère, bien qu'il soit toujours recommandé que le taux soit signalé.
- Les catégories pT1a et pT1b sont classées sur la base :
 - Présence ou non d'**ulcération** (comme dans l'édition précédente),
 - Ainsi que sur la base d'une profondeur de Breslow supérieure ou inférieure à **0,8 mm**. [37]

B. L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases « en transit » ou de micrométastases : catégorie N

Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du mélanome primitif et se disséminer ailleurs. Les ganglions lymphatiques, situés à proximité de l'endroit où le mélanome est apparu, peuvent alors être touchés. Les cellules cancéreuses qui circulent entre le mélanome primitif et les ganglions lymphatiques les plus proches peuvent y former de nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées appelées métastases en transit, et correspondent à une lésion d'au moins 0,05mm séparée de la tumeur primitive par du derme sain et situées à plus de 0,3mm de la tumeur primitive.

Les micrométastases sont diagnostiquées par recherche du ganglion sentinelle ou après lymphadénectomie élective, définies comme tout nid discontinu de cellules métastatiques intralymphatiques > 0,05 mm de diamètre qui sont clairement séparées par le derme normal (pas de fibrose ou d'inflammation) du principal composant invasif du mélanome sur une distance d'au moins 0,3 mm, alors que les macrométastases sont définies comme des métastases ganglionnaires cliniquement détectables, confirmées par cytoponction ou lymphadénectomie

Tableau 6 : classification TNM de l’AJCC 8^{ème} édition, catégorie N

Catégorie N	Nb de ganglions lymphatiques régionaux envahis	Présence de métastases en transit, satellites et/ou de micrométastases
Nx	Ganglions régionaux non évalués (ex : biopsie du GS non faite, ganglions lymphatiques régionaux précédemment retirés pour une autre raison) Exception : la catégorie N pathologique n'est pas requise pour les mélanomes T1, utiliser la catégorie N clinique.	Non
N0	Pas de métastases régionales	Non
N1	1 ganglion envahi ou un nombre quelconque de métastases en transit, satellites et/ou de micrométastases sans envahissement ganglionnaire	
N1a	1 ganglion occulte (détecté par la biopsie du GS)	Non
N1b	1 ganglion détecté cliniquement	Non
N1c	Pas d'envahissement ganglionnaire	Oui
N2	2 ou 3 ganglions envahis ou un nombre quelconque de métastases en transit, satellites et/ou de micrométastases avec 1 ganglion envahi	
N2a	2 ou 3 ganglions occultes (détectés par la biopsie du GS)	Non
N2b	2 ou 3 ganglions dont au moins 1 a été détecté cliniquement	Non
N2c	1 ganglion occulte ou détecté cliniquement	Oui
N3	≥ 4 ganglions envahis ou un nombre quelconque de métastases en transit, satellites et/ou de micrométastases avec ≥ 2 ganglions matés (définis comme des ganglions adhérents les uns aux autres par atteinte métastatique, identifiée au moment de l'examen macroscopique dans le laboratoire de pathologie) avec ou sans métastases en transit, satellites et/ou micrométastases	
N3a	≥ 4 ganglions occultes (détectés par la biopsie du GS)	Non
N3b	≥ 4 ganglions dont au moins 1 a été détecté cliniquement, ou un nombre quelconque de ganglions matés	Non
N3c	≥ 2 ganglions occultes ou détectés cliniquement avec ou sans présence d'un nombre quelconque ganglions matés	Oui

C. La présence ou non de métastases à distance : catégorie M

Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases à distance. Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un mélanome sont le poumon, la peau, le foie et le cerveau. [38]

Tableau 7 : classification TNM de l'AJCC 8^{ème} édition, catégorie M

Catégorie M		Site anatomique	Taux de LDH
M0		Pas de métastases à distance	Non applicable
M1		Présence de métastases à distance	
	M1a	Métastases à distance au niveau de la peau, parties molles incluant le muscle, et/ou ganglionnaire à distance	
	M1a(0)		Normal
	M1a(1)		Élevé
	M1b	Métastases à distance au niveau pulmonaire avec ou sans M1a	Non précisé ou non fait
	M1b(0)		Normal
	M1b(1)		Élevé
	M1c	Métastases viscérales (sans atteinte du SNC) avec ou sans M1a ou M1b	Non précisé ou non fait
	M1c(0)		Normal
	M1c(1)		Élevé
	M1d	Métastases à distance avec atteinte du SNC avec ou sans M1a, M1b ou M1c	Non précisé ou non fait
	M1d(0)		Normal
	M1d(1)		Élevé

Au terme de cette classification, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une stadification anatomique permettant de bien codifier la prise en charge et évaluer le pronostic

Tableau 8 : Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8e révision [35]

Stade	Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a (<0,8 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IB	T1b (<0,8 mm sans ulcération / 0.8–1 mm avec ou sans ulcération)	N0	M0
	T2a (1–2 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIA	T2b (1–2 mm avec ulcération)	N0	M0
	T3a (2–4 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIB	T3b (2–4 mm avec ulcération)	N0	M0
	T4a (> 4 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIC	T4b (> 4 mm avec ulcération)	N0	M0
Stade III	Tous T, Tis	≥N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

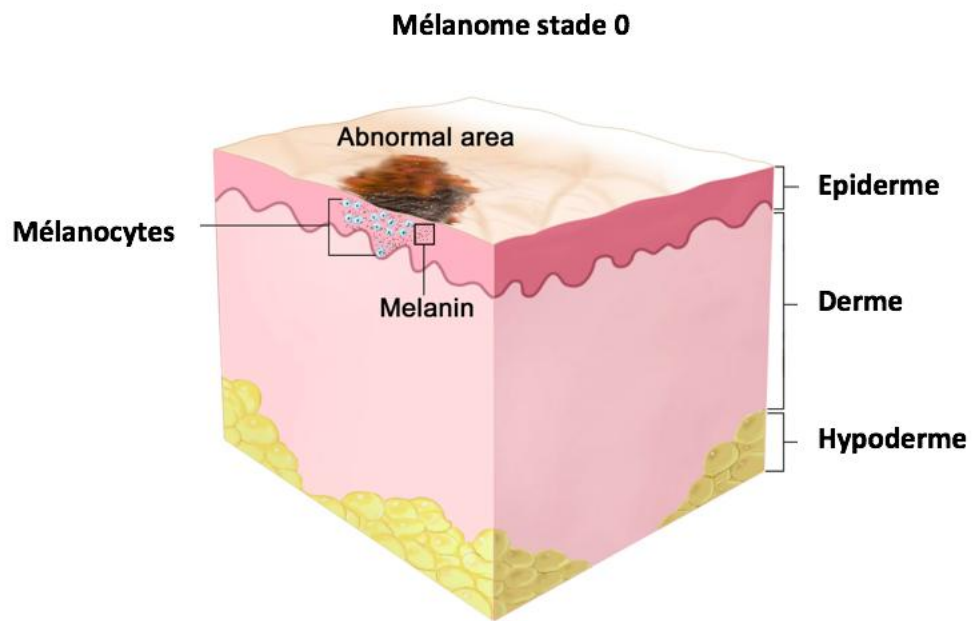


Figure 32 : Mélanome in situ stade 0 [33]

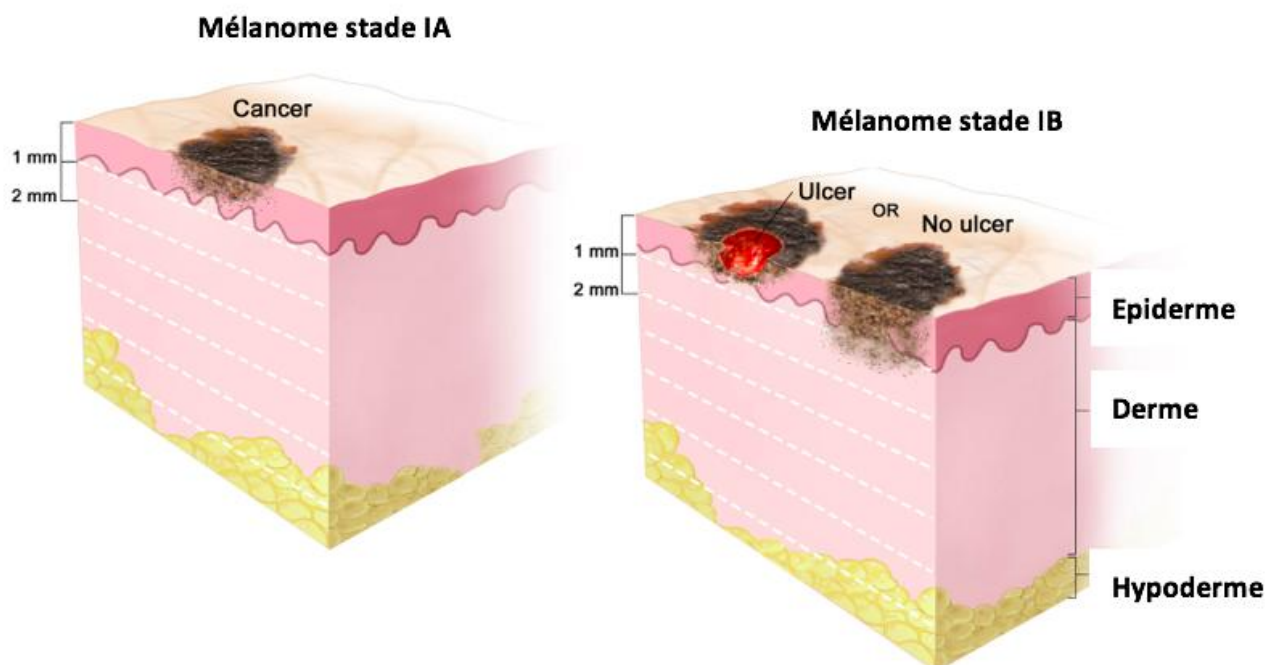


Figure 33 : Mélanome stade I [33]

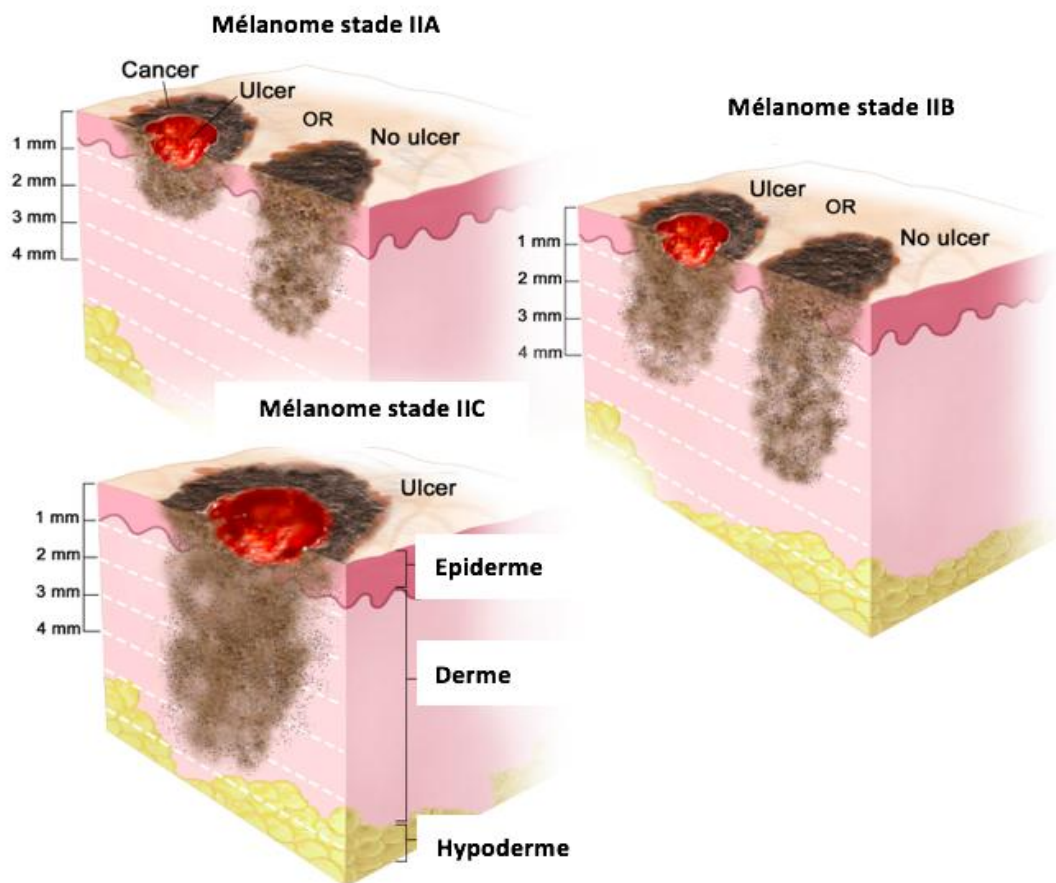


Figure 34 : Mélanome stade II [33]

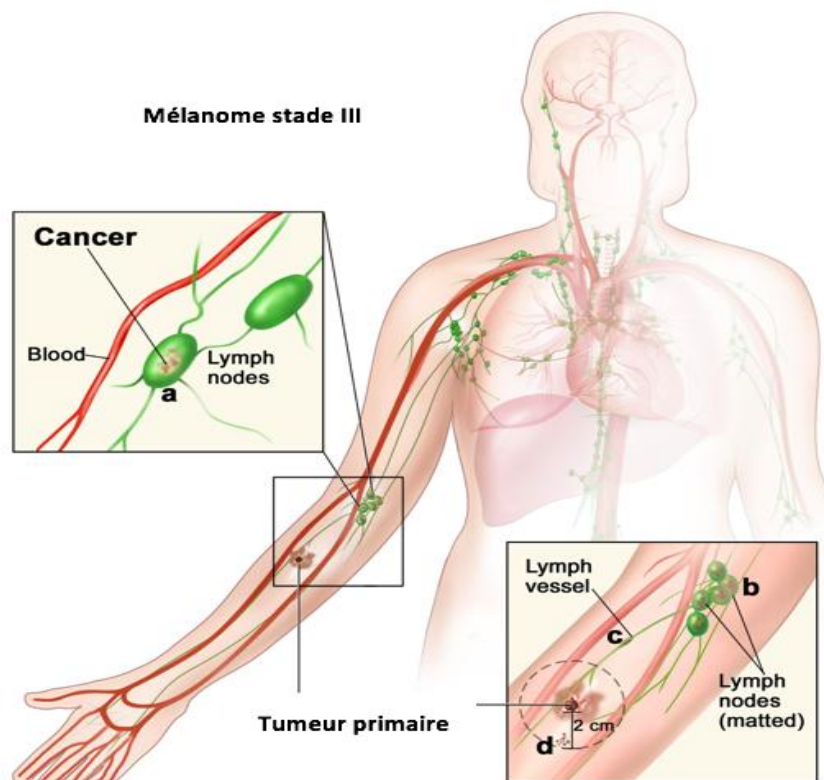


Figure 35 : Mélanome stade III [33]

Mélanome stade IV

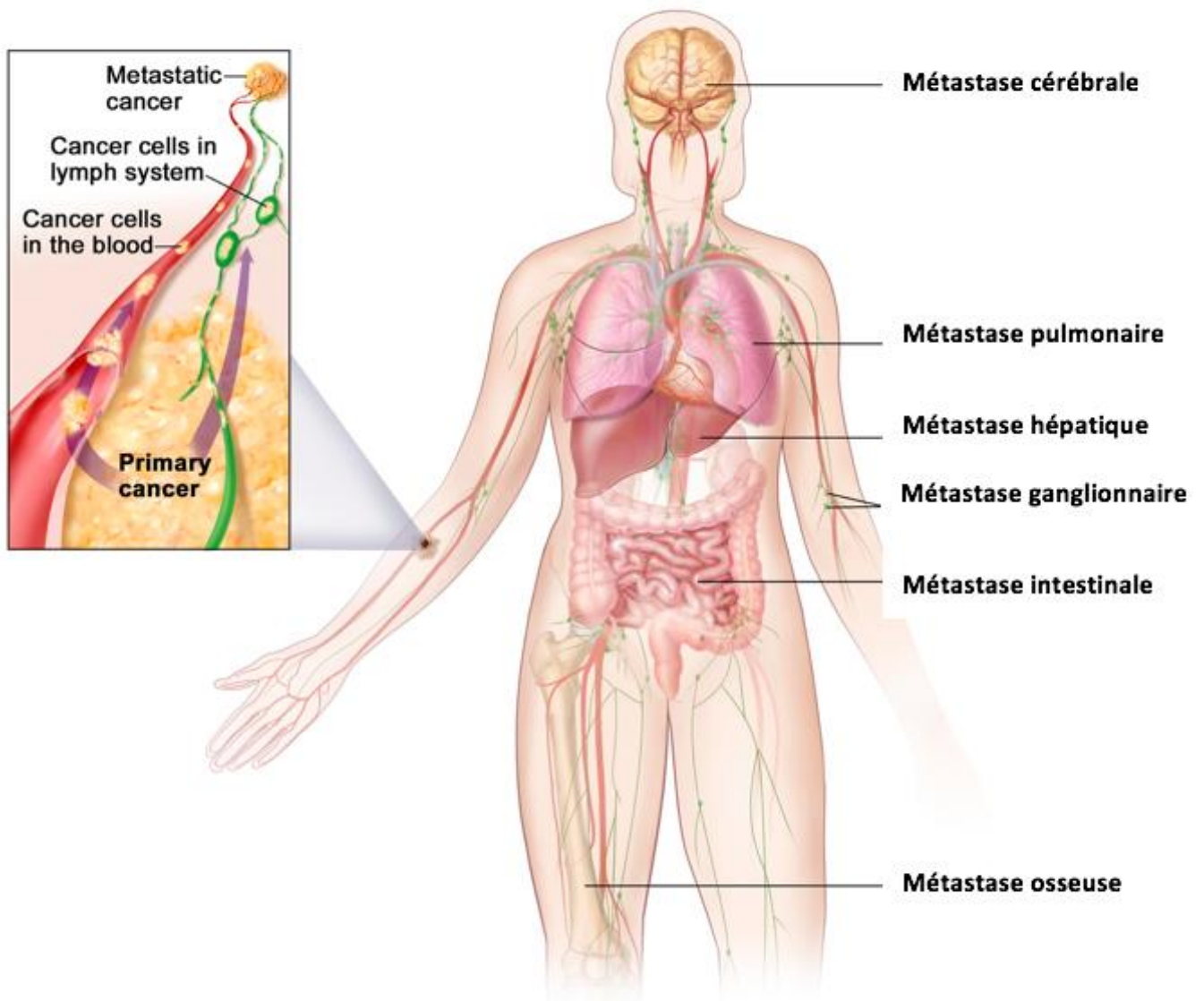


Figure 36 : Mélanome stade IV [33]

V. Diagnostic différentiel:

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

- Les tumeurs mélanocytaires :

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

- Les tumeurs non mélanocytaires, On distingue :

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

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

A. Kératose séborrhéique:

Les lésions se situent sur les régions séborrhéiques du visage et du tronc, leur surface est verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques caractéristiques. Le diagnostic clinique différentiel avec le mélanome est habituellement facile, mais peut parfois se poser lorsque les lésions sont inflammatoires, traumatisées ou très noires. La dermoscopie permet aisément le diagnostic (présence de milia et comédon).[28]



Figure 37 : Kératose séborrhéique [39]

B. Carcinome basocellulaire pigmenté :

Il peut poser un problème de diagnostic différentiel difficile avec le mélanome nodulaire ou avec le mélanome à extension superficielle. En plus de sa coloration brune, bleue ou noire, cette lésion peut afficher certains critères cliniques de malignité étudiés pour le mélanome (asymétrie de la lésion, irrégularité des contours, grande taille, ulcération). La dermatoscopie permet en général d'orienter le diagnostic. En cas de doute, un examen histologique de la lésion s'impose ! [29]



Figure 38 : Carcinome basocellulaire [35]

C. Angiome ou angiokératome :

Cette lésion peut ressembler à un mélanome lorsqu'elle prend une coloration bleue ou noire, essentiellement en cas d'irritation ou de thrombose. [29]



Figure 39 : Angiokératome [29]

D. L'hématome sous-unguéal :

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



Figure 40 : hématome sous unguéal du pouce [40]

E. Naevus mélanocytaire :

Il ne pose habituellement pas de problème diagnostique. Sa petite taille, ses contours réguliers, la symétrie de sa forme, sa couleur homogène permettent d'évoquer la nature bénigne de cette lésion. Une folliculite sous-naevique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit. [41]

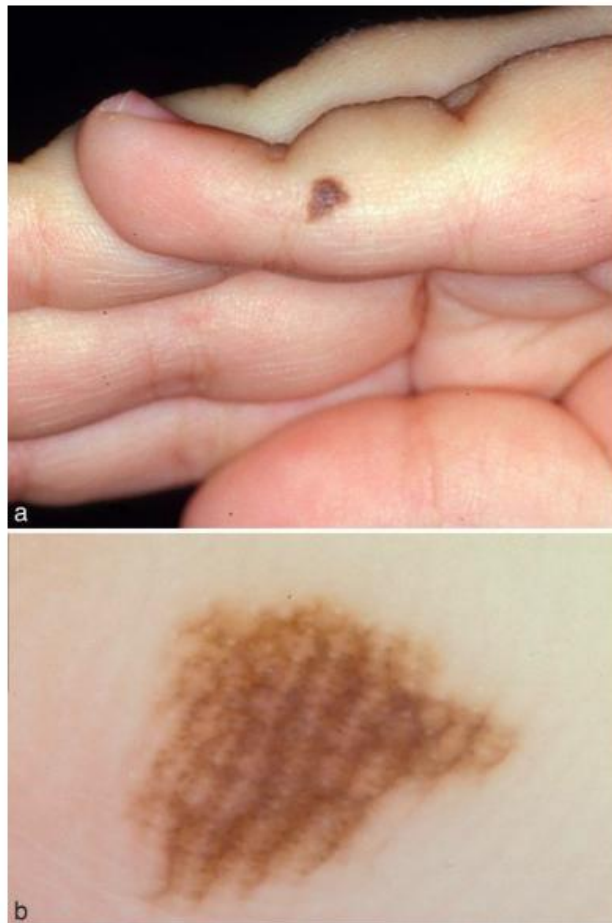


Figure 41 : Nævus mélanocytaire bénin de topographie palmaire (a). Dermoscopie : patron parallèle des sillons, en principe synonyme de lésion bénigne (b). [35]

F. Nævus bleu :

C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds , sur les fesses ou dans la région sacrococcygienne. Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.

G. Nævus de Spitz :

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

H. Lentigines :

Le lentigo simple ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques, sauf pour la forme récemment décrite en « tache d'encre » . Cette lésion de couleur noire , à pigmentation irrégulière , prend un aspect réticulaire qui peut faire discuter un mélanome. Son exérèse pour analyse anatomopathologique est indispensable.

I. Nævus atypique :

Un nævus est considéré cliniquement atypique lorsque sa taille est supérieure à 5 mm, sa couleur inhomogène avec un fond érythémateux , ses contours irréguliers ou mal limités . L'aspect histologique est parfois, mais pas toujours , celui d'un nævus dysplasique. Ces nævus dysplasiques surviennent sporadiquement ou s'intègrent dans un syndrome du nævus dysplasique . Ils sont parfois indifférenciables d'un mélanome débutant [41].

VI. Bilan d'extension

A. Standards et recommandations :

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

- D'un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 %, le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit. [42]
- Déceler l'existence d'une extension déjà métastatique de la maladie

Le bilan d'extension débute par l'examen clinique complet comprenant l'examen de l'ensemble des téguments y compris le cuir chevelu, et l'analyse anatomopathologique. L'épaisseur tumorale (ou indice de Breslow) et la présence d'une ulcération sont des facteurs pronostiques essentiels qui conditionnent le reste du bilan d'extension. Pour les mélanomes d'épaisseur ≤ 1 mm, le nombre de mitoses par mm² doit être précisé car il s'agit également d'un facteur pronostique [45] :

- Mélanome < 2 mm, non ulcéré, index mitotique < 2 : pas d'examen systématique.
- Option : Echographie ganglionnaire / radiographie thoracique / échographie abdominale de référence.
- Mélanome > 2 mm ou ulcéré ou index mitotique > 2 : Scanner cérébral, thoracique, abdominal et pelvien APC.

Le dosage des LDH est indiqué en cas de découverte de métastases car il s'agit d'un facteur pronostique. Pour les marqueurs tumoraux, Aucun dosage de marqueur tumoral n'est recommandé. [43]

1. Echographie :

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

Si le ganglion est échographiquement envahi, une biopsie chirurgicale confirme le diagnostic avant curage. Si le ganglion est échographiquement douteux, un contrôle échographique à quatre semaines est demandé et une cytoponction peut être proposée. [30]

Des études montrent l'intérêt de l'échographie ganglionnaire par rapport à la palpation et en combinaison avec la cytoponction, l'échographie est couramment utilisée en particulier dans certains pays européens soit avant la biopsie du ganglion sentinelle et pendant le suivi. La sensibilité pour la détection d'un ganglion sentinelle positif par échographie avant l'intervention chirurgicale est comprise entre 39% et 79% et la spécificité est de 100%. Chez les patients avec une cytologie positive, la biopsie du ganglion sentinelle peut être évitée en effectuant directement le curage ganglionnaire. En effet, les seules métastases curables dans le mélanome sont les métastases ganglionnaires loco-régionales, à traiter par un curage chirurgical qui est d'autant plus efficace que le nombre de ganglions envahis est faible (intérêt du diagnostic précoce). [50]

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

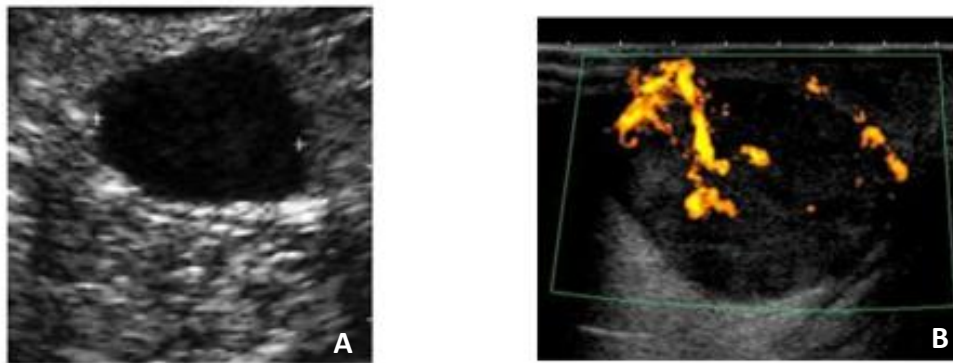


Figure 42: Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique typique de mélanome : hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène (A), avec signal doppler diffus (B). (S Chagnon) [48]

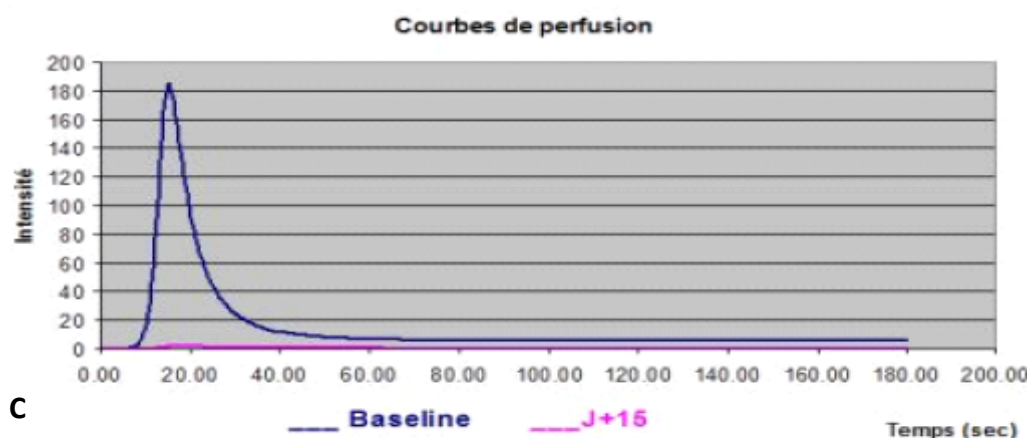
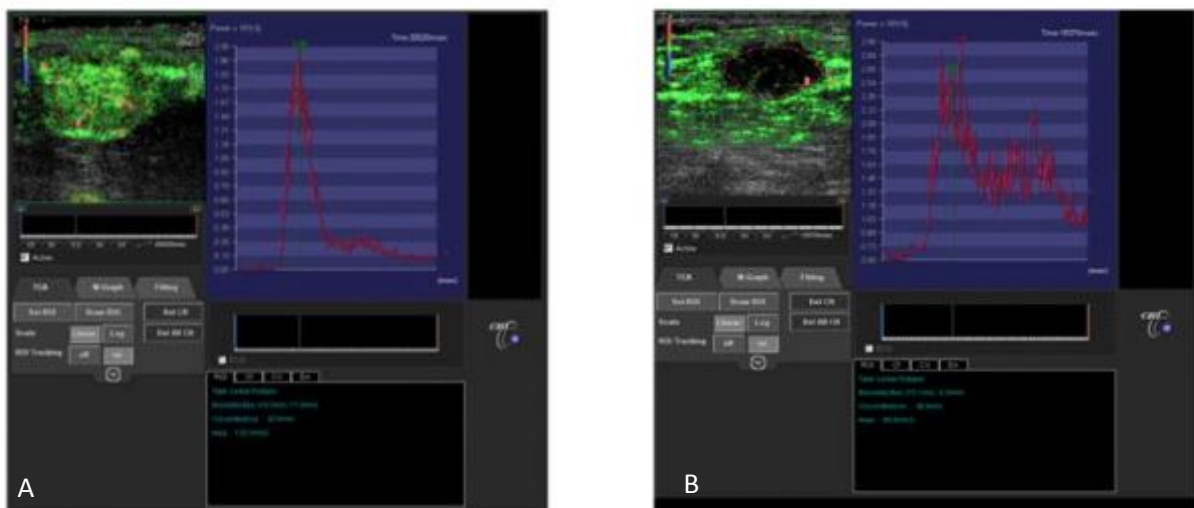


Figure 43 : Échographie de contraste :réalisée avant (A) et 15 jours après (B) traitement d'une métastase de mélanome par un antiangiogénique. La métastase, initialement hypervascularisée, devient hypovascularisée dès J15 ; ceci est visible qualitativement sur l'imagerie et quantitativement sur les courbes de perfusion(C)[48]

2. Scanner cranio-thoraco-abdomino-pelvien :

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

La Tomodensitométrie (TDM) est la méthode radiographique la plus fiable pour évaluer les métastases thoraciques. Elle a un grand apport dans la recherche des adénopathies médiastinales et hilaires qui s'accompagne souvent avec des lésions parenchymateuses et / ou la présence d'une propagation lymphatique. La TDM est plus spécifique que les radiographies standard dans l'évaluation des lésions de la moelle et elle est particulièrement utile pour la détection des lésions lytiques pas purement apparentes par scintigraphie osseuse. [30]

Les métastases de mélanome peuvent siéger n'importe où (même dans la parotide, le rétropéritoine, laparoï digestive, la graisse sous-cutanée...), justifiant une analyse minutieuse.

Elles sont volontiers hypervascularisées, d'où la nécessité de réaliser des scanners triphasiques comportant un temps artériel à l'étage thoracique, abdominal et pelvien, pour augmenter leur fiabilité.

L'augmentation importante de taille en 1 à 2 mois des métastases non traitées est la règle. La détection systématique de métastase(s) cérébrale(s) est importante, car elle induit un changement de chimiothérapie +/- une radiothérapie stéréotaxique. [44]

3. La tomographie par émission de positrons :

La tomographie par émission de positrons est une technique d'imagerie médicale qui permet d'examiner, par un examen unique, l'ensemble du corps, d'où l'intérêt particulier pour le mélanome qui présente souvent des métastases précoces avec une distribution quasi aléatoire dans le corps entier. Ainsi, la TEP permet de visualiser les sites tumoraux grâce à leur caractère hypermétabolique, avec une

augmentation de la captation et de la consommation du glucose. Un analogue du glucose marqué, le fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) est injecté puis détecté par une gamma-caméra. [30]

Le Pet scan est moins sensible que la TDM pour la détection des petites métastases pulmonaires, et moins sensible que l'IRM pour les métastases cérébrales. En l'occurrence, il est plus sensible pour la détection des métastases dans le médiastin, la région abdominale, la peau, les aires ganglionnaires, les muscles et les os. Les faux positifs sont représentés par les lésions inflammatoires, notamment les sites opératoires récents et les tumeurs bénignes. [45]

Le PET scan est indiqué en cas de :

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

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IA et IB :

- Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ;
- Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé (avis d'expert).

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIA et IIB :

- Examen clinique complet ;
- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage (avis d'experts)

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIC et IIIA :

- Examen clinique complet ;
- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage stade IIC ;
- En option : examen d'imagerie par scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDG-TEP-TDM, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage en stade IIIA (Si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage ganglionnaire dans les stades III A, le bilan d'extension par imagerie peut être justifié pour éviter une chirurgie morbide si une maladie métastatique à distance est mise en évidence. L'imagerie servira d'examen de référence dans la suite du suivi.)

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIIB et IIIC :

- Examen clinique complet ;
- Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (la réalisation d'un examen d'imagerie est recommandée avant un geste chirurgical tel que le curage ganglionnaire. Cet examen peut permettre de détecter une atteinte ganglionnaire en dehors de l'aire conventionnelle conviendra d'éliminer une métastase distante synchrone de l'atteinte ganglionnaire par un 18FDG-TEP-TDM ou un scanner TAPC. Toute lésion suspecte à distance découverte par ces examens modifiant l'attitude sur les ganglions métastatiques, requiert une confirmation histologique chaque fois que cela est médicalement indiqué.).

Figure 44 : Bilan initial du mélanome selon les recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016 [49]

B. Place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion :

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

L'imagerie de diffusion a une représentation scintigraphique, blanche sur fond noir et après inversion vidéo noir sur fond blanc, facilitant la mise en évidence des anomalies. [46]

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

Tableau 9 : Comparaison entre les différents moyens d'imagerie dans le bilan d'extension du mélanome [46]

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

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

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

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

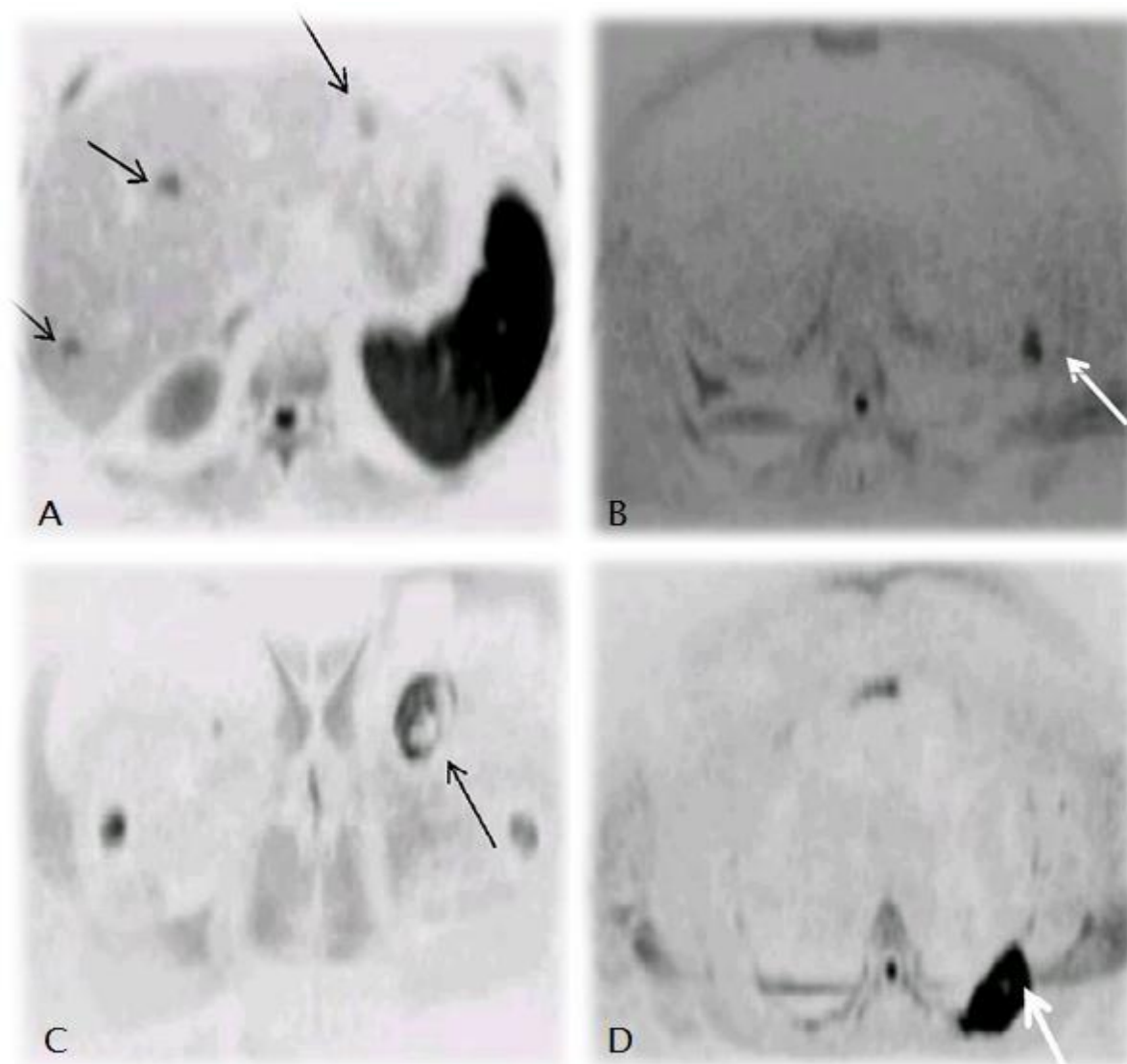


Figure 45 : aspect des métastases d'un mélanome en IRM avec séquence de diffusion

[46]

C. La technique du ganglion sentinelle : [47]

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

Nous détaillerons dans la deuxième partie de notre travail la méthode, les indications, les objectifs et l'intérêt de cette technique.

D. Marqueurs tumoraux : [51]

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

➤ La protéine S100β :

La protéine S100β est une protéine acidophile, dimérique, thermolabile, initialement mise en évidence dans le système nerveux central de mammifères, puis plus tard dans des cultures de mélanocytes. Ainsi la protéine S100β est exprimée dans les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées.

Le dosage sérique de la protéine S100β se révèle être un indicateur de survie sans récurrence dans le mélanome. Il est également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique. En revanche, pour les stades I et II, et spécialement chez les malades ayant déjà subi l'exérèse chirurgicale du mélanome, on ne retrouve pas cette valeur pronostique.

Comme il existe une forte corrélation entre la concentration sérique de la

protéine S100 β et la charge tumorale, il est utilisé comme marqueur de surveillance de réponse au traitement chez les patients au stade métastatique. Il n'est cependant pas un bon indicateur de réponse au traitement dans les stades I, II et III. De plus, il a échoué dans l'identification des patients avec des micrométastases ganglionnaires détectées par la méthode du ganglion sentinelle.

➤ Le lactate déshydrogénase (LDH):

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

Les valeurs normales chez l'adulte se situent entre 190 et 430 UI /l si dosage à 37°C (valeurs plus basses si le dosage est réalisé à 30°C). Ces valeurs sont augmentées en cas de : Grossesse (surtout 2ème et 3ème trimestre), Infarctus du myocarde, Embolie pulmonaire, Maladies musculaires, dystrophies, myopathies inflammatoires, Hépatites, cirrhoses, cholestases, cancer du foie, Lymphomes, leucémies, Certaines anémies, Infarctus rénal, Etats de choc, brûlures, actes chirurgicaux, comas, Collagénoses, Rejets de greffe, Certaines tumeurs, Les médicaments pouvant interférer dans le dosage : Antiépileptiques, D-pénicillamine.

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

VII. Traitement

A. Moyens thérapeutiques :

1. Traitement chirurgical :

a. Exérèse chirurgicale :

Le premier temps consiste en une biopsie-exérèse complète avec une marge limitée dans un but diagnostique et histopronostique, Une fois cette exérèse initiale faite et le diagnostic de mélanome malin confirmé histologiquement, on procédera à une reprise chirurgicale ou exérèse élargie, en fonction des données histologiques, afin d'éliminer les éventuelles micrométastases tégumentaires juxta-tumorales. Idéalement, cette reprise se fera dans la troisième semaine après la biopsie-exérèse, sans dépasser 2 mois, tout en respectant des marges de sécurité latérales correspondant à du tissu sain. Cette attitude se justifie par une possible propagation de micrométastases à partir de la tumeur primitive par la circulation sanguine ou lymphatique. Ces marges d'exérèse ont donc pour but d'éliminer d'éventuelles micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance.

La détermination de la marge d'exérèse latérale se fait en fonction de l'indice de Breslow. L'exérèse en profondeur doit emporter l'ensemble du tissu sous-cutané. Le respect de l'aponévrose n'aggrave pas le pronostic et est donc indiqué sauf si son exérèse simplifie la dissection et permet de garantir l'ablation de la totalité des lymphatiques sous-jacents à la lésion. [30]

Pour une tumeur au doigt, à l'orteil ou à l'ongle, on suggère souvent l'amputation à l'articulation la plus près pour des raisons de sécurité.

Tableau 10 : Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome. [21]

Indice de Breslow (mm)	Les marges d'exérèse latérales (cm)	Les marges d'exérèse profondes
In situ	0,5 – 1	Les marges d'exérèse profondes emportent tout l'hypoderme dans tous les cas
≤ 1	1	
1,01–2	1 – 2	
2,01–4	2	
> 4	2–3	

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'est pas recommandée, car aucun bénéfice significatif en termes de récurrence ou de survie n'a été démontré au-delà. [52]

b. Le curage ganglionnaire:

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

- Deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire,
- Un temps opératoire : adénectomie avec examen extemporané, puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire. [30]

Selon la localisation de la lésion primitive et de la présence de ganglion palpable dans son territoire de drainage, sera indiqué un des curages suivants :

- Le curage inguino-crural : Il emporte l'aponévrose fémorale superficielle et la crosse de la veine saphène interne avec tout le tissu cellulo-ganglionnaire en avant des vaisseaux fémoraux. Il peut être complété, si nécessaire, le long des vaisseaux iliaques externes après section de l'arcade crurale ou par une seconde voie d'abord rétro

- péritonéale. Il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturbateur associé en l'absence d'adénopathie visible au scanner ou de ganglion palpable en per opératoire (ganglion de Cloquet).
- Le curage axillaire : Il emporte les ganglions des niveaux I, II et III de Berg en avant des vaisseaux axillaires et en particulier les ganglions situés le long de la ligne axillaire postérieure, au niveau de la partie inférieure de la paroi thoracique, et le long du nerf thoracique long. Il doit respecter si possible le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal ainsi que les muscles pectoraux.
 - Le curage cervical : Il est fonctionnel, emportant les différents groupes ganglionnaires du cou. L'évidement est bilatéral si la lésion est médiane. Pour les mélanomes de l'oreille et de la région temporale, on peut être amené à réaliser un curage cervical associé à une parotidectomie superficielle conservatrice du nerf facial.[53]

c. Le mode de réparation de la perte de substance :

Se fait habituellement dans le même temps que l'exérèse. La reconstruction est établie selon les principes généraux de reconstruction, la cicatrisation dirigée, suture, greffes de peau, lambeaux locaux et les volets de microchirurgie peuvent être utilisés selon la taille, localisation et la composition de la perte de substance, de l'âge du patient et l'état général du patient. [54]

Dans une étude prospective sur la reconstruction après l'exérèse du mélanome de la nuque et de la face chez 42 patients, Une échelle ordinale a été utilisée pour évaluer plusieurs critères de l'issue de reconstruction (douleur, les démangeaisons, la couleur, la cicatrisation, la raideur, l'épaisseur et l'irrégularité) et une échelle visuelle analogique (EVA) a été utilisée pour évaluer la perception de l'apparence et la satisfaction du patient. L'auteur de cette étude a conclu que le degré de déficience

émotionnelle après la reconstruction d'un mélanome de la face ou du cou est corrélé avec la perception de l'apparence du patient est plus important du point de vue du patient. D'autre part selon la présente étude, les lambeaux sont les méthodes préférées de la reconstruction, tandis que les greffes de peau sont les moins favorisées. Pour les mélanomes des extrémités inférieures et selon les études faites dans ce cadre, le lambeau cutané a été trouvé pour être une option fiable mais sans avoir un impact sur la survie de ces patients. [55,56]

d. Chirurgie des métastases:

Le traitement chirurgical ne se conçoit que pour des cas précis où l'acte chirurgical doit apporter un gain en termes de survie. En effet, cette indication doit être discutée en fonction de l'évolutivité de la maladie.

Pour les patients ayant une maladie d'évolutivité lente et accessible à une chirurgie radicale (cette accessibilité est déterminée par la localisation et le nombre de métastases), l'exérèse offre une possibilité de rémission complète et durable.[57]

2. Traitement adjuvant :

2.1. Immunothérapie

- Ipilimumab est un anticorps monoclonal qui se lie à CTLA-4 et bloquant ainsi sa capacité à réguler l'activation des lymphocytes T, la prolifération et la fonction effectrice, il a démontré une amélioration de la survie sans progression dans des essais randomisés internationaux multicentriques chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou avancé, entraînant ainsi son approbation par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en 2011.
- L'Anti-PD-1 et PD-L1 : La voie de PD-1 est un médiateur clé immuno-inhibitrice de l'épuisement des lymphocytes T, le blocage de cette voie peut conduire à une activation des cellules T et leur expansion avec des fonctions

effectrices améliorées et il est commercialisé sous le nom Pembrolizumab.

- Lambrolizumab a reçu l'approbation accélérée en 2014 en démontrant des réponses durables chez les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu l'ipilimumab.
- L'interleukine-2 (IL-2) : Interféron alpha-2b à forte dose a été approuvé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 1995 pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome ayant subi une résection chirurgicale complète mais qui sont considérés comme exposés à un risque élevé de rechute (stades IIB, IIC, et III), toutefois des essais multicentriques prospectifs randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose et l'interféron pégylé amélioraient la survie sans rechute mais n'améliorent pas la survie globale. [58]

2.2. La Thérapie ciblée: l'avenir des traitements anti-mélanome

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 [59]. 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 (acro-lentigineux, muqueux, Dubreuilh), on observe dans 10 à 15% des cas une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur Kit.

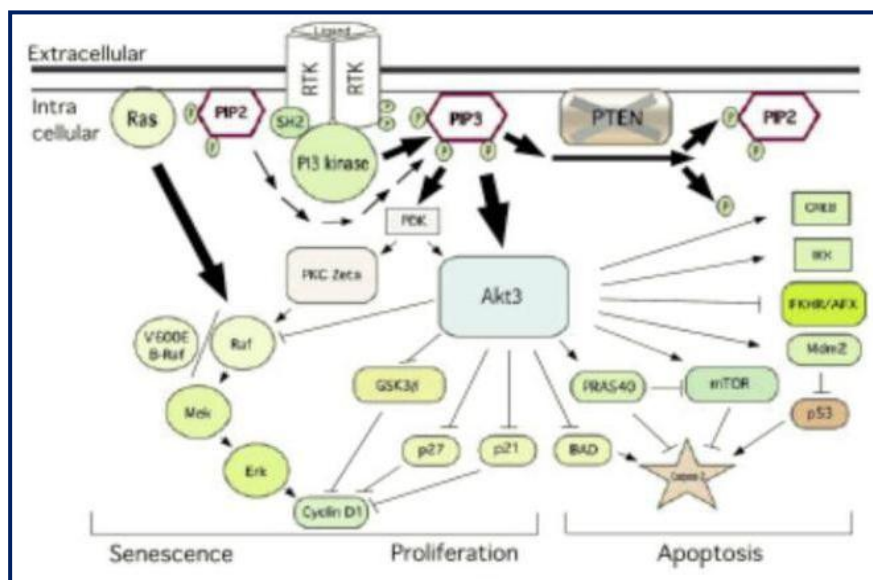


Figure 47 : Interaction des voies de signalisation MAP Kinase et PTEN-AKT3. [59]

a. Inhibition de la voie de signalisation BRAF

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, mais deux molécules font déjà l'objet d'étude de phase III en sélectionnant les patients atteints de mélanomes BRAF mutés.

- **PLX4032 ou RO 5185426** est un inhibiteur très spécifique et puissant de BRAF. Les résultats de la phase I ont été publiés à l'ASCO 2009 et à l'ESMO 2009. 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. Les résultats de la phase II sont attendus prochainement et la phase III est en cours. [60,61,62]

b. Inhibition du récepteur C-Kit

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. [63,64,65]

c. Inhibition de MEK

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. 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. [66]

d. Inhibition de PI3Kinase

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 MAPKinase et favorisait ainsi le développement du mélanome.

Plusieurs molécules inhibitrices de la voie Pi3K/AKT3/mTOR sont en cours de développement dans le mélanome (30). 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. [67]

e. Inhibition de l'angiogénèse

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. [68 ,69]

f. Les pro-apoptotiques

L'apoptose est une autre voie thérapeutique très étudiée ces dernières années dans le mélanome.

L'Oblimersen Genasense, 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.

Une étude de phase III testant Paclitaxel associé à l'Elescomol ou placebo a été arrêtée de manière prématurée devant des résultats délétères dans le bras traité.

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. [70]

2.3. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est réservée au mélanome de mauvais pronostic (stade IV). Un grand nombre d'agents de chimiothérapie classique a été essayé sans résultats sur le mélanome métastatique. Parmi les substances testées, les analogues du platine (Cisplatine et Carboplatine) entraînent moins de 10 % de réponses objectives et les agents ciblant les microtubules (Vinca alcaloïdes et les Taxanes) font partie des poly-chimiothérapies. Les agents alkylants tels que la Dacarbazine ou le Témozolomide sont les composés actuellement les plus utilisés malgré un bénéfice très limité pour les patients. [70,71]

2.4. Radiothérapie :

a. Radiothérapie adjuvante :

Elle permet de réduire le taux de récurrence locale. L'impact est observé chez les patients qui ont une maladie régionale à haut risque mais sans preuve évidente dans la littérature. Aucune étude randomisée n'en a confirmé l'intérêt. Les indications sont discutées en concertation multidisciplinaire surtout en cas d'atteinte ganglionnaire ou de marges limites dans la chirurgie des mélanomes de la sphère ORL et les métastases satellites. Le mélanome a toujours été considéré comme radiorésistant. Pour pallier à cet effet, la radiothérapie hypofractionnée a été développée mais n'a pas montré de supériorité par rapport aux schémas classiques. La technique utilisée pour irradier le lit tumoral est souvent un faisceau direct aux électrons avec un bolus pour bien couvrir la dose à la peau. Le volume est celui de la cicatrice avec 3 cm de marges et une marge de volume de planification PTV (Planning Target Volume) de 5mm est rajoutée pour pallier aux problèmes de positionnement. La dose est de 54 Gy en 27 fractions ou 30

Gy en 5 fractions. L'irradiation des ganglions doit inclure toute l'aire ganglionnaire avec des marges de 7 mm. La dose est la même que celle du lit tumoral.

b. Radiothérapie des métastases :

- **Métastases cérébrales** : La radiothérapie de tout le cerveau est le traitement standard des métastases multiples des mélanomes à la dose de 30 Gy en 10 fractions. Pour la métastase unique ou en cas d'oligométastases du cerveau, un complément d'irradiation administré par stéréotaxie a permis d'augmenter le contrôle de la maladie.
- **Métastases osseuses** : La radiothérapie des sites osseux douloureux améliore la qualité de vie dans 70 à 80% des cas. La dose peut être 8 Gy en une fraction ou 30 Gy en 10 fractions [30]

3. Traitement en cours d'évaluation :

3.1. Vaccination anti tumorale :

Vaccins anti-mélanome (Thérapie cellulaire vaccinale) sont une alternative théoriquement attractive à la chimiothérapie ou immunothérapie avec des cytokines car ils sont généralement associés à une toxicité relativement faible. Les vaccins anti-mélanome est un type d'immunothérapie active spécifique sur la base de l'expression de cellules de mélanome HLA et de certains antigènes associés à des tumeurs. [72]

Le principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome qui peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire dans le but d'exercer une activité tumorale directe et d'autre part les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages ou cellules dendritiques) capables de stimuler les lymphocytes T CD8 via l'activation des CD4. [73]

- **Modificateurs de la chimiorésistance**

La protéine MGMT est une protéine de réparation de l'ADN dont le rôle dans la chimiorésistance au témozolomide est établi. Deux molécules (le lomequatrib et le

benzylguanine) agissant comme des pseudosubstrats de MGMT ont été développées et font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques. De la même manière, des agents inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase, elle aussi impliquée dans la chimiorésistance au témozolomide, sont en cours d'évaluation [74].

3.2. L'immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement du mélanome. Ceci est corroboré par l'observation de régressions spontanées de lésions primitives ou secondaires et d'un meilleur pronostic chez les patients présentant des stigmates d'auto-immunité (vitiligo...). Cette dernière donnée, la valeur pronostique de l'apparition d'une auto-immunité notamment sous interféron, est discutée et semble au contraire infirmée par d'autres études. Il existe plusieurs voies de stimulation du système immunitaire actuellement testées dans le mélanome métastatique.[75,76,77]

3.3. Les cytotoxiques

La recherche a peu progressé en ce qui concerne les cytotoxiques. Une molécule est actuellement en cours de développement, l'Abraxane ou Nab- Placitaxel. Cette molécule est composée de Placitaxel différent de la formulation classique par le remplacement du solvant par de l'albumine sérique, favorisant son transport à travers les cellules endothéliales.

Les premières études ont montré des résultats intéressants mais non supérieurs aux cytotoxiques déjà utilisés. [78]

B. Indications thérapeutiques :

Les options thérapeutiques sont définies en fonction notamment de la localisation, du stade, et de l'état général du patient, l'Institut national du cancer dans sa dernière version 2014 a schématisé les indications thérapeutiques en fonction du stade selon le tableau suivant :

Tableau 11 : Traitement standard du mélanome en fonction du stade. [14]

Stade	Traitement
Stade 0	Exérèse
Stade I	Exérèse +/- curage
Stade II	Exérèse +/- curage
Stade III opérable	Exérèse +/- curage Immunothérapie
Stade III inopérable, stade IV, mélanome récurrent	Inhibiteurs de transduction du signal Chimiothérapie Traitement palliative (radiothérapie)

1. Au stade de la tumeur primitive

a. Traitement du mélanome stade 0 (in situ):

Dans ce stade la profondeur du mélanome est limitée au niveau de la couche supérieure de l'épiderme et il est généralement traité par **chirurgie (large excision)** avec une marge d'environ 0,5 cm de la peau normale.

Si les bords d'exérèse sont tumoraux, un complément d'exérèse de la zone peut être effectué.

Pour les mélanomes situés au niveau des zones sensibles sur le visage, certains médecins peuvent utiliser la chirurgie de Mohs si la chirurgie peut être déformante.
[58]

b. Traitement du mélanome stade I :

- Pour l'**exérèse chirurgicale** : les marges d'exérèses dépendent de l'épaisseur et la localisation du mélanome, les preuves suggèrent que les lésions d'épaisseur inférieure à 2 mm peuvent être traitées de façon conservatrice avec des marges d'exérèse radicales de 1 cm.
- Concernant le **curage ganglionnaire** : le curage ganglionnaire régional n'est d'aucune utilité prouvée pour les patients atteints de mélanome de stade I [94] alors que la **cartographie lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle** pour les patients qui ont des tumeurs d'épaisseur intermédiaire et / ou tumeurs ulcérées peuvent identifier les individus avec atteinte ganglionnaire occulte donc ces patients peuvent bénéficier de curage régional et traitement adjuvant.
- Si la biopsie du ganglion sentinelle est positive, un **traitement adjuvant** avec l'interféron après curage ganglionnaire est recommandé selon les études.

2. Au stade locorégional**Traitement du mélanome stade II :**

- Pour l'**exérèse chirurgicale** : les mélanomes avec une épaisseur comprise entre 2 mm et 4 mm, les marges chirurgicales doivent être de 2 à 3 cm, ils existent peu de données qui sont disponibles pour guider le traitement chez les patients présentant des mélanomes d'épaisseur supérieure à 4 mm, cependant la plupart des recommandations favorisent des marges de 3 cm à chaque fois que ceci est possible sur le plan anatomique.
- L'indication de la **biopsie du ganglion sentinelle** rejoint celle du stade I, identifiant potentiellement les patients qui peuvent être épargnés

de la morbidité du curage ganglionnaire et les patients qui peuvent bénéficier de traitement adjuvant. [96]

Pour assurer une identification précise du ganglion lymphatique sentinelle, la cartographie lymphatique et l'ablation du ganglion sentinelle doivent précéder une large excision du mélanome primaire. Aucune donnée publiée sur la signification clinique du mélanome micrométastatique au niveau des ganglions lymphatiques régionaux n'est disponible à partir d'essais prospectifs. Certaines données suggèrent que chez les patients présentant des tumeurs d'épaisseur intermédiaire et des métastases occultes, la survie est meilleure chez les patients qui subissent un curage ganglionnaire immédiat que chez ceux qui le retardent jusqu'à l'apparition clinique de métastases ganglionnaires [58].

3. Au stade de métastases ganglionnaires

Traitement du mélanome stade III :

- La **chirurgie** associée au **curage ganglionnaire** reste le traitement de référence. La chirurgie doit compter au moins un curage de l'aire ganglionnaire atteinte mais il n'y a pas de consensus quant à la nécessité d'élargir le curage aux aires ganglionnaires adjacentes.
- **Traitement adjuvant avec réalisation du curage ganglionnaire:**

Le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité est l'interféron- $\alpha 2b$ à fortes doses administré selon le protocole Kirkwood : 20 millions d'UI/m² par voie intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, puis 10 millions d'UI/m² 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 48 semaines. Il a été démontré que ce traitement apporte un bénéfice en termes de survie sans récurrence. Les données concernant l'amélioration de la survie globale sont plus controversées. Les effets secondaires sont

importants et le traitement a un lourd impact sur la qualité de vie.

- **La radiothérapie** peut être proposée à titre palliatif lorsque les lésions ganglionnaires sont inaccessibles à la chirurgie ou que la précarité de l'état général rend le patient inopérable. [79]

4. Au stade de métastases viscérales

Traitement du mélanome stade IV :

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

- **La chirurgie** peut être proposée en cas de lésion viscérale unique. Des survies à 5 ans de l'ordre de 20 % après exérèse de métastases pulmonaires et de 28–41 % après exérèse de métastases gastro-intestinales ont été rapportées.[80]
- **La radiothérapie** peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables, ou des métastases cérébrales multiples (radiothérapie pancrébrale).
- **La chimiothérapie** de référence reste la dacarbazine (Déticène®) qui est un analogue des bases puriques se comportant comme un agent alkylant après activation hépatique. Les taux de réponse rapportés sont de 15 à 23 %, avec un taux de réponse complète de seulement 5 %.

Le temozolomide (Temodal®), autre agent alkylant, offre l'avantage d'un passage de la barrière hémato-méningée et d'une administration orale avec une efficacité identique à celle de la dacarbazine.

La fotémustine (Muphoran®) reste la chimiothérapie de référence des métastases cérébrales car elle franchit la barrière hémato-méningée. [81]

- En ce qui concerne **les immunomodulateurs** : L'interféron- α 2 ne dispose

plus de l'AMM dans l'indication mélanome métastatique bien que des taux de réponse de l'ordre de 15 % aient été rapportés dans la littérature.

L'IL2 peut être utilisée en monothérapie ou en association avec des taux de réponse de l'ordre de 15 à 25 % dont 5 % de réponses complètes. Ce traitement n'est pas utilisé en routine. [82]

C. Complications du traitement :

1. Les complications de la chirurgie :

Les résultats d'une étude nationale organisée par les dermatologues français indiquent que le taux de complications à la suite d'exérèses chirurgicales est de l'ordre de 5%. Dans la très grande majorité des cas, les complications rapportées par cette étude ont été bénignes. Les complications bénignes les plus fréquentes sont les malaises vagues au moment de l'intervention (qui se résout spontanément) et les saignements de la plaie opératoire dans les suites de l'intervention, notamment chez les personnes qui sont déjà sous traitements anticoagulants. Comme dans toute chirurgie, il existe un risque d'infection post-opératoire, bénigne dans la majorité des cas. [58]

Pour les interventions de lambeaux et de chirurgie, un suivi particulier est souvent organisé avec la reprise du pansement par le dermatologue en général dans les 3 à 4 premiers jours qui suivent l'intervention.

2. Les complications du curage ganglionnaire :

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

a. Lymphocèle:

Il s'agit d'une collection de lymphes au niveau de la zone de curage et parfois d'exérèse, souvent asymptomatique, le traitement de première intention est une compression par bande élastique localisée et si la lymphocèle devient symptomatique

(douleurs, signes de compression) alors une ponction évacuatrice peut être réalisée.

b. Lymphœdème chronique

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

En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route. Chez les patients qui font plus de deux épisodes de lymphangite par année, une antibiothérapie prophylactique est envisagée.

Sa prévention se fait par la kinésithérapie (drainage lymphatique) et la compression médicale par bandes et manchons.[58]

c. Lymphorrhée

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

d. Les complications tardives :

L'érysipèle est une complication tardive fréquente, nécessitant un repos prolongé, et dans la majorité des cas, une hospitalisation avec antibiothérapie.

Les douleurs neuropathiques résiduelles : ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints. Traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine).

3. Effets indésirables liés à la radiothérapie :

Ce sont les complications habituelles de la radiothérapie (érythème cutané plus ou moins intense, etc.). Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants :

- L'étendue de la région à traiter,
- La topographie (configuration) de la région à traiter,
- La dose totale qui sera délivrée,
- Le mode d'administration (fractionnement).

Le traitement est soigneusement planifié et administré de façon à réduire le plus possible les complications et les effets secondaires.

Tableau 12 : les principaux effets indésirables de l'immunothérapie et chimiothérapie et la conduite à tenir [58]

Effets indésirables	Conduite à tenir
Immunothérapie	
Syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit, myalgie, céphalée, sueurs et arthralgies	Antipyrétiques, si fièvre persistante associée à une neutropénie → rechercher une autre cause
Troubles digestifs : diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales	Traitement symptomatique
Alopécie	Réversible à l'arrêt du traitement
Hématotoxicité: anémie, leucopénie, thrombopénie	Adaptation des doses
Anorexie, perte de poids	Si perte de poids > 10% arrêt du traitement
Affections psychiatriques	Surveillance de l'apparition des signes, avis spécialisé si persistance
Chimiothérapie	
Troubles digestifs	Traitement symptomatique
Hématotoxicité: anémie, leucopénie, thrombopénie	Prescrire érythropoïétine et G-CSF en fonction de la lignée atteinte Rechercher signes orientant vers une infection nécessitant une antibiothérapie

VIII. PRONOSTIC

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

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

Tableau 13 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC [83]

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

A. Critères cliniques :

1. Age du malade :

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les patients de moins de 65 ans ont un taux de survie à 10ans de 88,4%, contre 81,8% pour les patients de plus de 65ans. [84]

2. Sexe :

Le sexe masculin est également un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les hommes ont un taux de survie à 10ans de 83,5%, contre 85,5% pour les femmes. D'après certaines études, ce pronostic meilleur chez les femmes provient du fait que celles-ci réunissent des critères de bon pronostic par rapport à l'homme notamment un indice de Breslow et un taux d'ulcération moindres ainsi qu'une localisation

tumorale de bon pronostic. [84]

3. Topographie :

La corrélation entre la localisation anatomique du mélanome et le pronostic a été validée par plusieurs études. Celles-ci ont conclu que les mélanomes de la tête, du cou et du tronc sont de mauvais pronostic par rapport aux autres localisations.[85]

4. Site des métastases à distance :

Les malades ayant des métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires ont un pronostic relativement bon par rapport à ceux ayant des métastases dans d'autres sites. Ceux ayant des métastases pulmonaires ont un pronostic intermédiaire. Enfin, les autres localisations viscérales ont un plus mauvais pronostic par rapport aux précédentes [86].

Tous ces critères cliniques sont étroitement liés à un paramètre histologique prédominant, l'indice de Breslow.

B. Critères histologiques

1. Au cours du stade local

1.1. Critères principaux

a. L'indice de Breslow :

C'est un facteur indépendant, prédictif du risque de métastases ganglionnaires régionales [87], de récurrence précoce [88] et de décès ; en effet, il existe une corrélation linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie dans les mélanomes de moins de 6mm, au-delà, cette progression du risque relatif de décès n'augmente pas de façon linéaire. En outre, ce paramètre perd de crédibilité en cas de métastases régionales ou viscérales.

Tableau 14: Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local [89].

Indice de Breslow (IB)	Survie à 5ans	Survie à 10 ans
<1mm	95%	61%
1.1 <IB<2	84%	74%
2.1 <IB<4	68%	57%
>4mm	56%	44%

b. L'ulcération :

L'ulcération apparaît être un facteur pronostique indépendant dans plusieurs études multivariées [90,91] Elle constitue avec l'indice de Breslow les facteurs histopathologiques les plus intéressants [92,93,93].

c. Le niveau d'invasion de Clark :

Ce paramètre a une valeur pronostique bien moins établie que l'épaisseur de Breslow. Sa valeur pronostique apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1 mm).

On distingue 5 niveaux dans la classification de Clark, avec un taux de survie qui est de l'ordre de :

- 95% pour le niveau II.
- 85% pour le niveau III.
- 80% pour le niveau IV.
- 55% pour le niveau V. [95]

d. La régression

Elle correspond à des critères histologiques bien définis : dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, angiogénèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique. La régression minore souvent l'indice de Breslow.[96,97]

e. Phase de croissance horizontale et verticale

Un mélanome en phase horizontale est un mélanome soit de niveau I soit de niveau II mais dont les amas de cellules tumorales dermiques superficiels sont de taille inférieure ou égale aux thèques de la composante intraépidermique.

Un mélanome de phase de croissance verticale est un mélanome de niveaux III, IV, ou V, ou un mélanome de niveau II dont les agrégats cellulaires dermiques superficiels sont plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques ou contiennent au moins une mitose.

Les mélanomes en phase de croissance horizontale peuvent croître mais ne métastasent pas (mélanomes de bon pronostic), tandis que les mélanomes en phase de croissance verticale sont capables de métastaser (mélanomes de mauvais pronostic).[98,99]

1.2. Critères accessoires

a. Type tumoral

Les mélanomes de Dubreuilh ont un meilleur pronostic (80 % de survie à 10 ans) que ceux à extension superficielle (70 %) et que les formes nodulaires (50 %). Pour ces deux derniers, il est à noter toutefois qu'à épaisseur égale le pronostic est le même.

Le mélanome muqueux est de mauvais pronostic.

b. L'invasion vasculaire :

Considérée par plusieurs auteurs comme facteur pronostic indépendant. Elle diminue la survie avec un risque de métastases qui est évalué à 74 % contre 22 % pour les patients n'ayant pas d'invasion vasculaire. Ce paramètre serait plutôt prédictif pour un mélanome épais de plus de 4mm. [96]

c. L'index mitotique :

Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'index mitotique des tumeurs, la plus utilisée en routine clinique est l'évaluation du nombre de mitoses par 10 champs au fort grossissement (mitoses/10 HPF). Certaines études ont montré le rôle d'un index mitotique élevé dans la diminution du taux de survie à 5 ans : 98,4% en absence de mitoses versus 63% lorsque l'index mitotique dépasse. [96,100]

d. Les lymphocytes infiltrants les tumeurs :

Plusieurs études ont suggéré que la présence de lymphocytes infiltrant le mélanome est considérée comme un facteur de bon pronostic. Le taux de survie en présence de ce stroma réaction est 3 fois meilleur qu'en son absence. [96,101,102]

e. Localisations satellites/ en transit :

Elles réalisent des clones cellulaires capables de vivre indépendamment de la tumeur primaire. Elles sont ainsi assimilées à des formes agressives ; en effet, plusieurs études ont montré leur rôle dans la diminution du taux de survie à 5ans et dans l'augmentation du taux de récurrences.[103]

C. Critères biologiques

Ils sont considérés comme des marqueurs biologiques de la progression du mélanome, et on distingue trois groupes : les métabolites liés à la mélanogenèse et à ses précurseurs, les antigènes non spécifiques et spécifiques associés au mélanome, enfin, les molécules adhésives : cytokines, protéines de l'inflammation ainsi que des enzymes. Les principaux marqueurs sont :

- LDH
- Antigènes associés au mélanome : protéine S100, MIA
- CRP
- Métabolites et précurseurs de la mélanogénèse :
- Marqueurs moléculaires de croissance et dissémination tumorale (la protéine KI67, les cyclines A, la protéine P16 et la protéine P53)

Leur rôle dans le pronostic ne cesse de s'accroître ces dernières années, ceci dit leur place exacte nécessite des études prospectives complémentaires. [104,105,106]

IX. Evolution et suivi

A. Evolution

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 entre 74 à 86 % selon les études.

La maladie peut évoluer vers une métastase cutanée ou sous-cutanée, apparaissant sur le site tumoral initial, ou entre la tumeur et le premier site ganglionnaire (métastase « en transit »), et/ou une métastase ganglionnaire régionale. Les métastases viscérales surviennent le plus souvent après les métastases ganglionnaires régionales et peuvent toucher n'importe quel organe.



Figure 47 : Métastases cutanées en transit multiples de mélanome. [19]

Dans 18 à 27 %, les premières métastases sont viscérales [107]. 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. Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est surtout lié au nombre de ganglions atteints et on distingue trois sous- populations :

- Un ganglion envahi.
- Deux à quatre ganglions envahis.
- Plus de quatre ganglions.

En fonction de ces sous-populations, la survie à 5 ans est entre 14 à 79 %. Au cours du stade métastatique, ce pronostic est sombre avec un taux de survie d'environ 8 % à 5 ans et d'environ 5 % à 10 ans, avec une médiane de survie de 6 à 9 mois. Cette survie est plus longue avec les métastases cutanées et ganglionnaires qu'avec les métastases viscérales [103].

B. Suivi :

Les modalités de surveillance des malades opérés d'un mélanome primitif sont directement fonction de ces risques évolutifs. Elles ont été révisées par la Haute Autorité de Santé en 2016.

La dermoscopie est indiquée dans le suivi des patients atteints de mélanome, quel que soit le stade de la maladie. Son rythme ne peut être précisé.

Il n'y a pas d'indication à un dosage systématique de la LDH ni de la PS100 sérique dans le diagnostic initial ou le suivi d'un mélanome de stades I à III. La place exacte de ces marqueurs dans les stades III nécessite des études prospectives complémentaires. [49] Le tableau ci-dessous résume les modalités de surveillance établies par la HAS.

Tableau 15 : Modalités de suivi du mélanome selon les recommandations proposées par la Haute Autorité de santé, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016 [49]

Stades IA et IB	- Un suivi clinique complet (notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires) seul avec 2 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie. - Éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence avec rappel des conseils de photoprotection. - Il n'y a pas d'indication à des examens paracliniques de suivi à ce stade de la maladie.
Stades IIA et IIB	- Un suivi clinique complet avec 2 à 4 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie - Éducation du patient et rappel des conseils de photoprotection. - Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans. - Il n'y a pas d'indication à une autre imagerie en l'absence de point d'appel clinique.
Stades IIC et IIIA	- Un suivi clinique complet avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites/an en 4e et 5e années, puis annuel à vie. - Éducation du patient et rappel des conseils de photoprotection. - Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans. - En option : autres examens d'imagerie, scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET-TDM une fois par an pendant 3 ans
Stades IIIB et IIIC	- Un suivi clinique complet avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites par an pendant les 4e et 5e années puis annuel. - Éducation du patient et rappel des conseils de photoprotection. - Ce suivi clinique sera à adapter en cas de traitement adjuvant. - Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans. - Réalisation d'imagerie complémentaire par scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM est proposée au malade tous les 6 mois pendant 3 ans

X. Prévention

Le mélanome est une tumeur dont l'incidence augmente depuis des années ce qui en fait un véritable problème de santé publique. Des facteurs de risque environnementaux sont aujourd'hui clairement identifiés. Il 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. C'est donc une tumeur pour laquelle il est idéal d'organiser une prévention.

Dans les séries marocaines, les malades viennent à un stade tardif, avec un indice de Breslow et un niveau de Clark élevés et des métastases ganglionnaires ou viscérales ce qui reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation et qui peut être expliqué par le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population d'où la nécessité de mettre en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.[108]

A. Prévention primaire :

Elle vise à diminuer l'incidence de la maladie en agissant sur ses facteurs de risque, notamment l'exposition solaire. Elle s'adresse en priorité aux enfants, mais reste importante à tous les âges de la vie.

Donc la protection contre les rayonnements ultraviolets est basée sur :

- L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultraviolets A et B avec un indice de protection élevé (SPF 30 au minimum) en quantité suffisante avec renouvellement toutes les 2 heures.
- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil, bien que la fiabilité de cette protection dépende du tissu (la texture et l'épaisseur).

- Eviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement (10–16h) et préférer les zones ombragées. [109]

B. Prévention secondaire :

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 :

1. 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 ».[110]

Le dépistage clinique est parfois difficile dans les situations suivantes :

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

Dans le cadre du développement de la «e-santé», des applications pour

Smartphones peuvent analyser une lésion cutanée suspecte afin d'en déterminer le risque sur la base d'algorithmes paramétrés. Pour autant, ces applications ne semblent pas encore assez robustes pour remplacer l'avis expert d'un dermatologue puisque'une étude récente a mis en évidence, parmi quatre applications mobiles utilisant des algorithmes, un risque d'erreur de 30% pour l'application la plus fiable [111]

2. Surveillance de sujets 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 et al. ont 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.[112]

La prévention est donc un des piliers de la prise en charge adéquate du mélanome, nécessitant :

- Des campagnes d'éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire
- Des campagnes de sensibilisation au mélanome et d'incitation au diagnostic

précoce

- La formation des professionnels de santé

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 [113] .

GANGLION SENTINELLE

I. Anatomie et physiologie

1. Généralités sur le système lymphatique

Le système lymphatique est un « circuit » assez complexe, constitué de l'ensemble des vaisseaux et ganglions lymphatiques mais également d'organes tels que la rate, le thymus, le cercle lymphoïde de Waldeyer, les amygdales et le MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue). Il existe deux variétés de ganglions : les ganglions superficiels (plis de l'aîne, aisselles, cou) et les ganglions profonds (bassin, médiastin, espace rétro-péritonéal). Tout le corps, sauf le cerveau, dispose de réseaux de vaisseaux lymphatiques parallèles aux veines. [114]

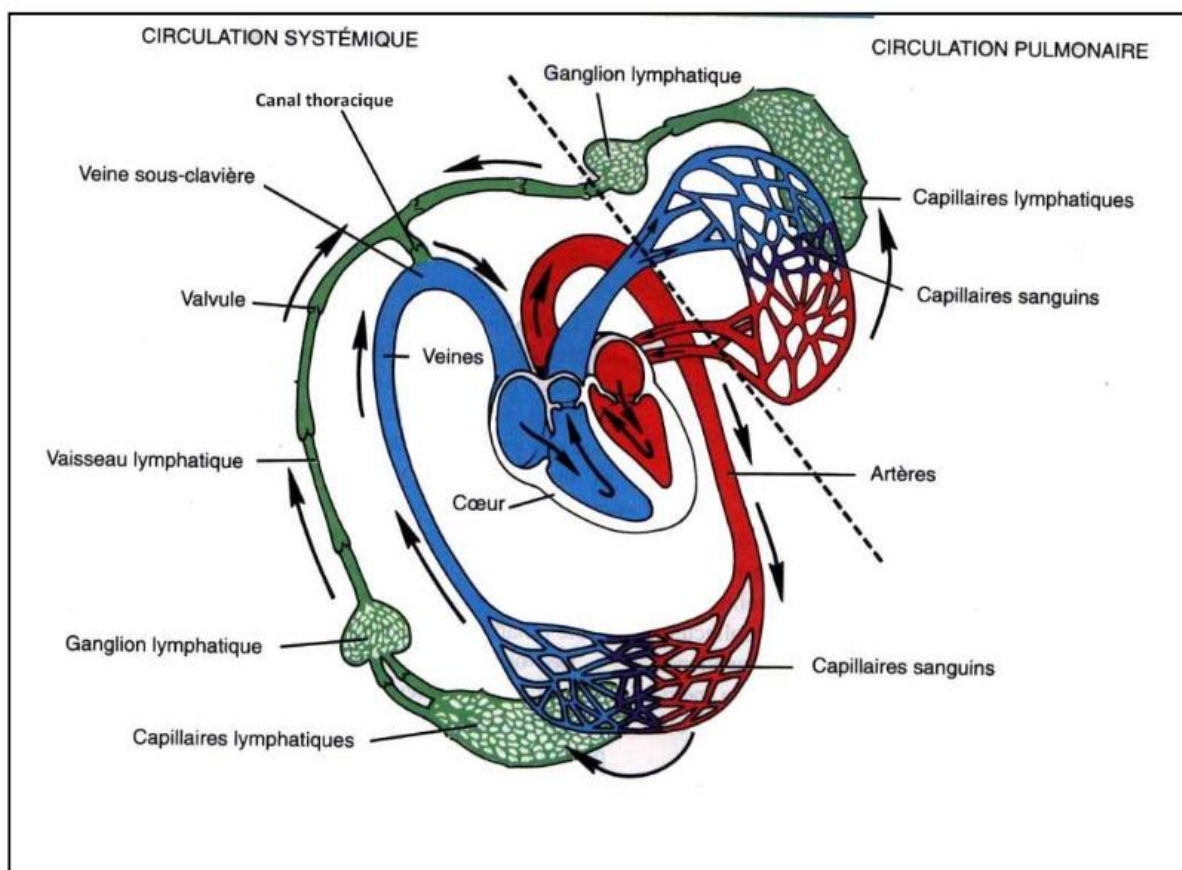


Figure 48 : Relation entre les circulations lymphatique et sanguine[115]

Les capillaires lymphatiques commencent dans l'espace interstitiel des tissus. Ils sont constitués d'une seule couche de cellules endothéliales, dotées de filaments qui ont pour fonction de les retenir au tissu conjonctif.

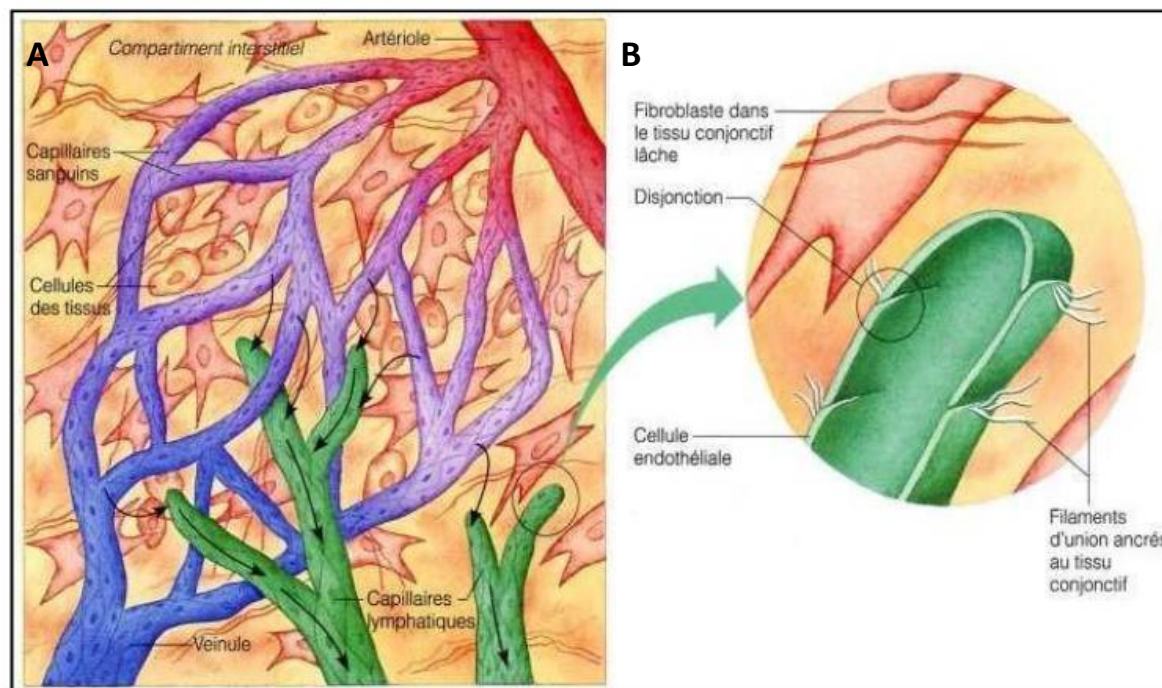


Figure 49: Relation des capillaires lymphatiques avec les tissus et les capillaires sanguins (A) Structure détaillée d'un capillaire lymphatique (B)[116]

Les vaisseaux lymphatiques sont la continuation des capillaires, ils sont dépourvus de membrane basale et de péricytes et ne sont limités que par une couche de cellules endothéliales. Ils naissent de culs de sac composés de cellules endothéliales au voisinage des capillaires systémiques et forment en s'anastomosant un réseau analogue à ceux-ci. Les cellules endothéliales sont reliées à l'interstitium par des paquets de fibres collagène appelées « filaments d'ancrages ». Sur les coupes histologiques standards, les vaisseaux lymphatiques ne sont pas visibles à l'état normal (lumière collapsée).

Les vaisseaux lymphatiques possèdent tous des valves, y compris les plus superficiels, permettant un flux unidirectionnel, de la périphérie vers la profondeur, et se jettent dans les ganglions [114]. La lymphe progresse grâce à la contraction des

fibres musculaires lisses des vaisseaux lymphatiques, dynamisée par la contraction des muscles du voisinage. Le corps humain contient approximativement trois litres de liquide lymphatique à l'âge adulte. Il est composé de deux parties :

- Une partie plasmatique qui contient entre autres des protéines, du glucose et des enzymes.
- Une partie corpusculaire composée de lymphocytes utilisés par l'organisme comme moyen de défense.

Les ganglions lymphatiques ou nœuds lymphatiques sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. En fait, le rôle des vaisseaux lymphatiques est d'amener un antigène du tissu jusqu'aux ganglions, ceci permettant d'activer la réponse immunitaire spécifique en activant les lymphocytes T et B. Ils sont réniformes et leur taille varie en fonction de leur localisation. Les vaisseaux lymphatiques afférents entrent dans le ganglion à travers sa surface convexe et se jettent dans le sinus sous-capsulaire. Viennent ensuite le cortex du ganglion, le lieu de prolifération et de différenciation des lymphocytes B et le paracortex qui abrite les lymphocytes T et les cellules dendritiques. Le flux lymphatique se draine dans le sinus médullaire, puis converge vers le hile où il quitte le ganglion par le vaisseau efférent. Le sinus sous-capsulaire joue un rôle de filtre mécanique et les macrophages, présents à la fois dans le sinus sous-capsulaire et le sinus médullaire, phagocytent les particules. [117]

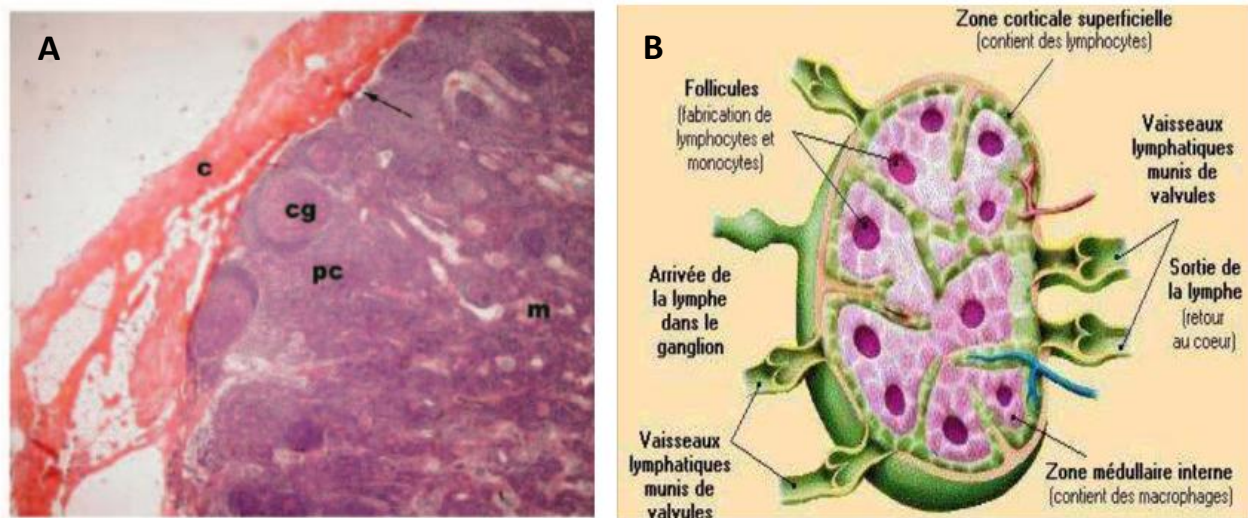


Figure 50 : Représentation histologique à faible grossissement (Capsule (c), Sinus sous capsulaire (→), Centre germinatif (cg) dans le cortex ganglionnaire, Paracortex(pc), Médullaire(m)) (A) et schématique d'un ganglion lymphatique (B) [118]

Principales aires ganglionnaires

On distingue les aires ganglionnaires superficielles facilement accessibles à la palpation et les aires ganglionnaires profondes.

2. Aires ganglionnaires superficielles

- Cervicales : sous-maxillaire, sous-mentonnier, jugulo-carotidien, cervical postérieur, sous occipital, rétroauriculaire, pré-tragien
- Creux sus-claviculaires
- Creux axillaires
- Creux inguinaux
- Régions épithrochléennes, creux poplités

3. Aires ganglionnaires profondes

- Médiastin : latéro-trachéales, inter-bronchiques, péri-bronchiques, espace infra-médiastinal postérieur
- Abdomen : rétro-péritonéales, mésentériques
- Pelvis : iliaques internes, iliaques externes [119]

4. Aires de drainage

Sous-maxillaire	Langue, glandes sous-maxillaires, lèvres, bouche, conjonctives
Sous-mentonnier	Lèvre inférieure, plancher buccal, pointe de la langue, peau de la joue
Jugulo-carotidien	Langue, amygdales, parotide, pavillon de l'oreille, thyroïde
Cervical postérieur	Cuir chevelu, cou, peau des bras et pectoraux, ganglions thoraciques, cervicaux et axillaires
Sous-occipital	Cuir chevelu et tête
Rétro-auriculaire	Conduit auditif externe, cuir chevelu, pavillon de l'oreille
Pré-tragien	Paupières et conjonctives, région temporale, pavillon de l'oreille
Sus-claviculaire droit	Médiastin, poumons, œsophage
Sus-claviculaire gauche	Thorax, abdomen, testicules par le canal thoracique
Axillaire	Bras, paroi thoracique, seins
Epitrochléen	Face cubitale de l'avant-bras et de la main
Inguinal	Organes génitaux externes, vagin, périnée, région anale, partie inférieure de la paroi abdominale, partie inférieure du canal anal, membre inférieur [120]

II. Définition et historique

Le ganglion sentinelle se définit comme le premier relais ganglionnaire situé dans le territoire de drainage lymphatique d'une tumeur. Sa recherche constitue une technique minimale invasive utilisée pour identifier, prélever et examiner de façon spécifique le ganglion correspondant au drainage initial d'une lésion maligne primitive.

Cette technique a été validée comme étant un moyen fiable et précis de préciser le statut ganglionnaire dans les mélanomes cutanés et le cancer du sein, et tend à devenir une méthode de référence pour d'autres tumeurs solides. L'introduction de cette procédure dans le domaine de la cancérologie n'aurait pas été envisagée sans les découvertes de pionniers en ce qui concerne le drainage des ganglions lymphatiques.

Au début du XVII^{ème} siècle (1622), le chirurgien italien Gaspard Asellius visualise au cours d'une dissection les vaisseaux lymphatiques d'un chien, peu de temps après l'avoir nourri. [121] À la fin du XIX^{ème} siècle, les anatomistes français Lauth et Sappey entreprennent une cartographie des vaisseaux lymphatiques humains après dissection de cadavres de criminels condamnés à la peine de mort et à qui l'on avait injecté du mercure. [122]

En 1858, le pathologiste allemand Virchow (1821–1902) élabore une théorie selon laquelle les ganglions lymphatiques agiraient comme des barrières défensives au sein du système immunitaire.

En 1967, Cabanas étudie grâce à la lymphographie les modalités d'envahissement ganglionnaire dans le cancer de la verge. Il a ainsi pu démontrer qu'un ganglion (qu'il appelait ganglion sentinelle) dont la situation anatomique était bien définie, était le premier susceptible d'être envahi (parfois le seul) et que l'état histologique de celui-ci permettait de sélectionner les patients devant bénéficier d'un curage. [123]

Le concept fut repris par Morton dans le cadre du traitement des mélanomes

stade I (NOMO sans métastase en transit) d'épaisseur intermédiaire (entre 0,75 mm et 4 mm) pour lesquels se pose la question du bénéfice thérapeutique d'un curage, en balance avec la morbidité potentielle de celui-ci. La technique de repérage utilisait un colorant vital (bleu) et les résultats publiés rapportaient un taux de faux négatifs inférieurs à 1% sur 500 cas. [124]

Peu de temps après, Alex et Krag rapportèrent des résultats encourageants en localisant le ganglion repéré par l'injection d'un colloïde marqué grâce à une sonde de détection per- opératoire. [125]

L'application de ces techniques au cancer du sein fut ensuite très rapide et Giuliano, en 1994, rapporte la faisabilité et la précision de la technique du ganglion sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [126] Depuis, les évaluations se font nombreuses dans différentes indications telles que les cancers cutanés, les cancers colorectaux, de l'estomac et de l'œsophage, du pénis, de la prostate, du col de l'utérus, de la vulve, de la thyroïde et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. [127]

III. Intérêt et indication

1. Ganglion sentinelle et curage ganglionnaire

1.1. Intérêt du ganglion sentinelle

La méthode du ganglion sentinelle a initialement été développée dans le but de prédire l'envahissement ganglionnaire régional sans avoir recours au curage systématique plus invasif. [128]

En effet, celui-ci n'avait pas permis d'améliorer la survie des patients atteints de mélanome. [129 ,130]

De même le curage sélectif n'a pas non plus fait la preuve de son efficacité en terme de survie spécifique, mais permet d'augmenter le temps de survie sans récurrence. [131] La technique du ganglion sentinelle présente une valeur pronostique, permettant à terme de sélectionner des groupes de patients candidats à un traitement adjuvant médical en cours d'investigation.

1.2. Résultats des essais prospectifs

L'essai MSLT-1 de Morton portant sur 1269 mélanomes malins cutanés a donné ses résultats en 2006. Il s'agissait de mélanomes de l'ensemble du corps. [132]

Chez les patients avec un mélanome d'épaisseur intermédiaire (1.2 – 3.5 mm), ceux qui ont bénéficié d'une large exérèse avec recherche du ganglion sentinelle (et curage ganglionnaire si le ganglion sentinelle était positif), n'ont pas d'amélioration significative de la survie spécifique en comparaison avec ceux qui bénéficient d'une large exérèse et d'une observation clinique puis d'un curage thérapeutique retardé si nécessaire.

Il y a en revanche une amélioration de la survie sans récurrence à 5 ans dans le groupe ayant eu une recherche de ganglion sentinelle associée ou non à un curage ganglionnaire immédiat (78% après ganglion sentinelle contre 73% après observation ($p= 0.009$)). Parmi les patients bénéficiant du ganglion sentinelle, le statut de ce

ganglion est le facteur pronostic le plus important pour la survie sans récurrence. [133,134]

Un autre essai en cours, le MSLT-II, aux USA, est un essai randomisé pour les patients présentant un ganglion sentinelle positif : soit curage ganglionnaire, soit suivi au long cours par échographie ganglionnaire. Le suivi est de dix ans. Cet essai devrait permettre de résoudre la question de l'intérêt du curage ganglionnaire sur la survie à long terme. Cette technique doit aussi être proposée pour des patients présentant une pathologie isolée de stade III en transit. Cependant, bien que le ganglion sentinelle soit un bon outil de stadification, son impact sur la survie globale de cette catégorie de patients n'est pas clair. [135]

1.3. Intérêt et place du curage ganglionnaire

La surveillance ganglionnaire clinique et radiologique est la stratégie standard ; un curage est réalisé uniquement devant l'apparition d'une adénopathie suspecte (clinique, radiologique ou histologique après ganglion sentinelle). [136]

Le curage ganglionnaire systématique de la zone drainant la tumeur n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale par rapport à une surveillance clinique simple dans le mélanome cutané.

De plus, la morbidité d'un curage ganglionnaire n'est pas négligeable, au regard des différentes structures vasculo-nerveuses à proximité, plus particulièrement dans le cas d'un curage cervical.

Pour les patients bénéficiant de la détection du ganglion sentinelle, en cas de positivité de celui-ci, il est proposé de réaliser un curage ganglionnaire complet du territoire de drainage, soit en tant que traitement standard soit dans le cadre d'essais thérapeutiques évaluant des stratégies de traitement alternatives (comme une surveillance étroite avec échographies des territoires de drainage).

Il est en revanche actuellement impossible de déterminer si la découverte de

micro métastases (<2 mm) par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant. Des études publiées ont révélé, au cours de curages après GS positif, des ganglions métastatiques dans 15 à 20% des cas. Cependant l'impact de celui-ci sur la survie ou le contrôle régional n'a pas clairement été démontré.

2. Indication de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes cutanés

Selon l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et l'association américaine National Comprehensive Cancer Network (NCCN), les indications de ganglion sentinelle dans le mélanome cutané cN0, quelle que soit sa localisation, sont :

- Mélanomes d'épaisseur intermédiaire (1–4 mm) : le risque de métastase ganglionnaire étant de 8 à 30% il ya consensus d'utiliser le ganglion sentinelle, afin de faire un staging plus précis. [137]
- Mélanomes d'épaisseur > 4 mm : le risque de métastases ganglionnaires est de l'ordre de 40% sans qu'elles se révèlent toujours cliniquement. L'intérêt est alors dans l'information pronostique. [138]
- Mélanomes d'épaisseur ≤ 1 mm : le ganglion sentinelle peut être proposé dans les mélanomes de 0.75 à 1 mm, le risque de métastases ganglionnaires occultes étant de 5%. [139,140]

Généralement, le GS n'est pas proposé pour les mélanomes d'épaisseur <0.75mm car le risque de métastase ganglionnaire est de l'ordre de 1%. Toutefois, l'indication peut être posée dans certains sous-groupes en fonction du niveau de Clark, d'une ulcération ou de l'index mitotique. La signification de la régression tumorale en tant que facteur défavorable est à débattre, au vu d'études récentes qui ne rapportent pas d'association entre la présence de régression et la positivité du

ganglion sentinelle.

Les indications vont donc du stade T1b au stade T4b N0 M0 de la classification TNM. [141] Il est nécessaire de réaliser cette technique dans le même temps que l'exérèse large tumorale, en effet, après exérèse, le drainage lymphatique initial peut être considérablement modifié. [142]

Tableau 16 : Indications de la technique du ganglion sentinelle en fonction de l'épaisseur tumorale et de l'envahissement ganglionnaire [47]

Epaisseur		Risque d'envahissement ganglionnaire	Conduite à tenir
Fins < 1 mm	< 0,75 mm	1 %	Pas de GS
	0,76– 1 mm	5 %	GS peut être proposé
Intermédiaire entre 1 mm et 4 mm		8 et 30 %	GS indiqué
Épais > 4 mm		> 35%	GS indiqué

IV. Technique du ganglion sentinelle

A. Lymphoscintigraphie préopératoire :

- Règles générales et injection du traceur

La lymphoscintigraphie est la visualisation scintigraphique du drainage lymphatique après injection autour du mélanome d'un traceur lymphotrope marqué avec un émetteur gamma (radiocolloïde).

Le radio traceur utilisé est une suspension de nano colloïdes technétié, le **Nanocis** (Schering CIS Bio international). Il s'agit de colloïdes de sulfure de rhénium dont le diamètre moyen est d'environ 100 nm.

Le volume de radiocolloïde injecté doit être faible pour ne pas perturber le drainage physiologique, habituellement de 0,1 à 0,3 mL par injection. Dans le cadre du mélanome, le mode d'injection préférentiel est l'injection intradermique et péri-tumorale (4 à 6 injections circonscrivant la zone tumorale) si le mélanome est en place ou autour de la biopsie-exérèse initiale en évitant l'injection dans la cicatrice et toujours avant reprise chirurgicale étendue.

Après avoir éliminé les contre-indications (grossesse, allaitement), 4 seringues contenant un volume faible de 0,2 mL de produit chacune sont préparées par le manipulateur le jour de l'examen, en respectant l'asepsie et la radioprotection.

Un contrôle de qualité de la préparation radio pharmaceutique est effectué avant l'administration de celui-ci, et de façon aléatoire afin de s'assurer de l'absence de dérive dans le processus de fabrication.

Il comprend cinq étapes : une mesure de l'activité par flacon, une vérification des caractères organoleptiques, un prélèvement de la préparation, une mesure du pH et une détermination de la pureté radiochimique.

L'injection est réalisée dans des locaux agréés par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), au maximum 16 à 20 heures avant l'intervention

chirurgicale.

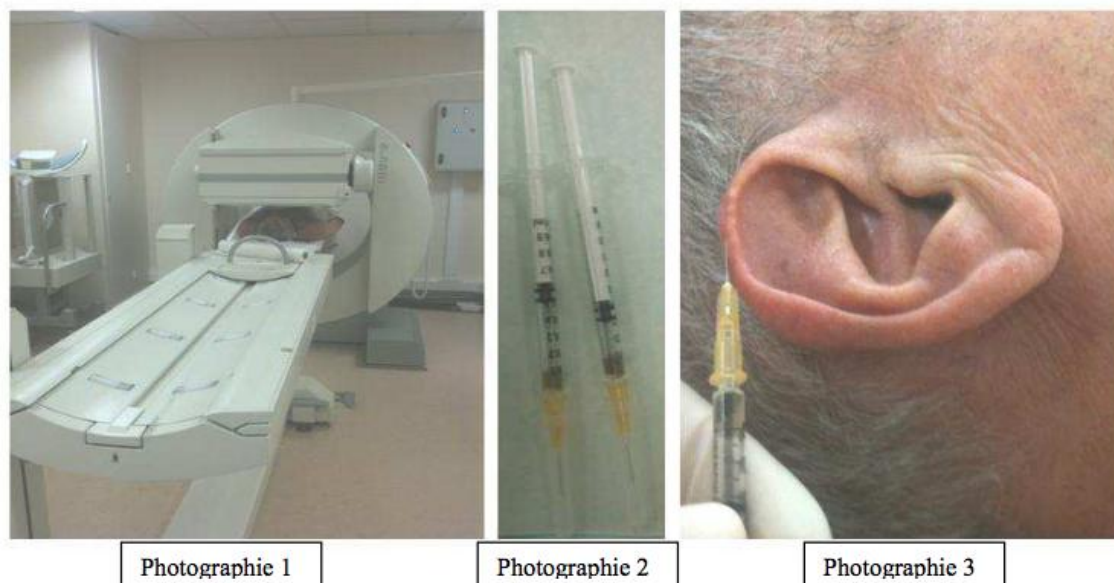
Après injection cutanée, le passage du radio colloïde est immédiat au travers des collecteurs lymphatiques puis la migration vers les ganglions est rapide. Ce radio colloïde est ensuite phagocyté dans les sinus périphériques des ganglions par les cellules du système histiomonocytaires.

La dosimétrie du ganglion sentinelle reste dans des niveaux extrêmement faibles. A 24 heures il ne reste que 1/16^e de l'activité injectée qui est confinée localement, et ne migre que très peu.

La circulation sanguine ne capte qu'une quantité infime de produit, les organes à distances ne sont pas ou très peu irradiés. Pour un acte chirurgical effectué de 3 à 18h après l'injection de 40 MBq de 99mTc, le débit de dose au niveau des doigts (distance de 5 cm de la source) varie de 30 à 150 µSv/h. Cela aboutit à une dose moyenne des extrémités de 16 µSv pour une intervention de 30 minutes. La dose efficace au niveau du corps entier est inférieure à 1 µSv (distance chirurgien-patient estimée à 50 cm). Pour rappel, la dose correspondant à l'exposition aux rayonnements naturels est de 2,4 mSv/an. La surveillance de l'exposition aux rayonnements est donc inutile pour le personnel de bloc opératoire pendant les procédures d'exérèse de ganglion sentinelle. [141]

Pour le pathologiste, lors de l'analyse histologique définitive, après plusieurs périodes de décroissance, la radioactivité contenue dans la tumeur et les ganglions sentinelles est négligeable et proche du bruit de fond.

Le compte rendu de l'examen doit mentionner la méthodologie utilisée et le résultat : nombre de ganglions retenus comme sentinelles et topographie. Il doit être disponible, avec les images scintigraphiques, avant l'intervention pour que le chirurgien puisse en prendre connaissance.



Photographie 1 : le patient est en position sur la table de lymphoscintigraphie
Photographie 2 : aiguilles prêtes à l'emploi, avant injection de Nanocis®
Photographie 3 : injection du produit pour un mélanome de l'hélix droit

Figure 51 : Représentation photographique de l'étape d'injection du radio traceur chez un patient porteur d'un mélanome de l'hélix droit [161]

▪ **Acquisitions dynamiques et statiques**

L'acquisition des images se fait grâce à une Gamma caméra équipée d'un détecteur rectangulaire grand champ, muni d'un collimateur parallèle, haute résolution-basse énergie. Une acquisition dynamique est réalisée immédiatement avec une image toutes les 20 secondes pendant 5 minutes. Elle est primordiale puisqu'elle permet en cas de drainage précoce et complexe de retenir le premier relais ganglionnaire. Elle est complétée par des acquisitions statiques de cinq minutes centrées sur la région d'intérêt, avec au moins deux incidences (face antérieure et profil(s)), permettant la détection puis le repérage du ou des ganglions sentinelles.

On retiendra la fixation du radio traceur sur les acquisitions statiques. Cette étape est indispensable au repérage.

Les régions explorées du corps vont dépendre de la localisation initiale du mélanome.

Tableau 17 : Images à réaliser obligatoirement (*) ou en option (°) lors de la recherche du GS en fonction de la topographie du mélanome [47]

Localisation	Images dynamiques	Images statiques
Tronc	Centrées sur le site d'injection ^o	Balayage du cou à l'aîne* Ou* creux axillaire (antérieur) Aîne (antérieur) Tronc (postérieur)
Main et avant-bras	Centrées sur le site d'injection ^o	Creux axillaire (antérieur)* Cou (antérieur)*
Bras	Centrées sur le site d'injection ^o	Creux axillaire (antérieur)* Cou (antérieur)* Creux axillaire (profil)*
Membre inférieur	Centrées sur le site d'injection ^o	Aîne (antérieur)* Creux poplité (postérieur)*
Tête et cou	Centrées sur le site d'injection*	Tête et cou (antérieur)* Tête et cou (profil)*

Le plus souvent, la migration lymphatique du traceur est visualisée sous la forme d'une traînée reliant le site d'injection au ganglion sentinelle.

Lorsque deux ou plusieurs images correspondant à des ganglions sont individualisées, avec des voies de drainage différentes au niveau d'une même aire ganglionnaire ou au sein de plusieurs aires ganglionnaires différentes, elles sont considérées comme autant de ganglions sentinelles.

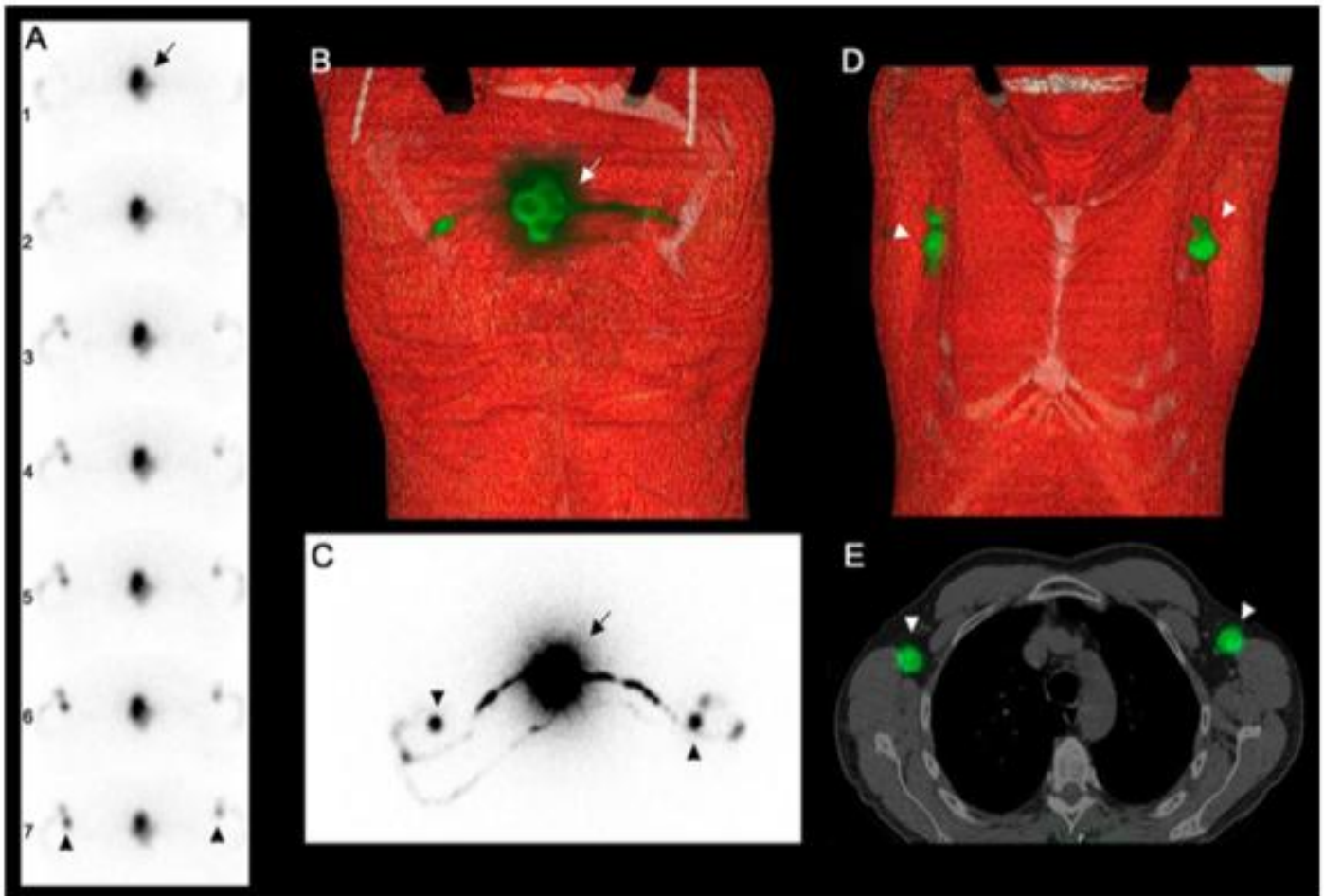
Il est important de différencier les ganglions positifs en aval du GS dits « non sentinelles ou secondaires », des GS multiples (groupe de ganglions de même activité dans un même site ou ganglions visualisés dans 2 sites de drainage différents).

La méthode colorimétrique (utilisation de bleu patenté), qui a d'abord été utilisée pour le repérage per opératoire des ganglions, a petit à petit été abandonnée au profit de l'utilisation de radio colloïdes en raison du risque de contamination du site péri tumoral lorsque le ganglion sentinelle est proche de la tumeur initiale ce qui entraîne par conséquent un repérage moins performant. Certaines équipes utilisent en parallèle

les deux méthodes. Cependant, l'utilisation des deux méthodes combinées n'a pas montré d'avantage significatif dans la mise en évidence du ganglion sentinelle per opératoire.

Selon les recommandations européennes, une acquisition tomoscintigraphique couplée à une tomodensitométrie (TEMP/ TDM) peut être proposée en option. Toutefois, depuis la publication de ces recommandations, plusieurs publications sont venues conforter l'intérêt de cette acquisition complémentaire.

En effet, la réalisation d'une TEMP/TDM permet, d'une part, d'accroître la sensibilité de la technique du GS en identifiant des GS passés inaperçus sur les images planaires [143,144]. D'autre part, elle permet d'augmenter sa spécificité en reconnaissant les fausses accumulations de traceur [145], facilitant ainsi le geste chirurgical [146]. Enfin, elle présente un rapport coût-efficacité intéressant selon une étude allemande [147]. D'après Stoffel et al. [148], procéder à une TEMP/TDM pourrait même participer à une augmentation de la survie sans récurrence des patients ainsi pris en charge. Cette dernière constatation demande toutefois à être confirmée par d'autres études plus robustes.



- A. 1 à 7 : images dynamiques en face antérieure, réalisées au décours immédiat de l'injection intradermique du radio traceur autour de la lésion dorsale (images sommées pour faciliter la visualisation : 1min par image).
- B. Image en rendu volumique (VR) de l'acquisition tomoscintigraphique couplée au scanner (TEMP/TDM) effectuée à 30min post-injection, présentée en face postérieure.
- C. Image statique en incidence antérieure réalisée à 20min post-injection.
- D. Images VR de l'acquisition TEMP/TDM présentée en face antérieure.
- E. Coupe axiale de l'acquisition TEMP/TDM centrée sur les creux axillaires. Ces images montrent les points d'injection du radio traceur (flèche) et le drainage qui s'effectue rapidement vers les deux creux axillaires, avec des ganglions sentinelles axillaires bilatéraux bien contrastés (pointe de flèche). Plusieurs trajets lymphatiques, drainant vers des ganglions sentinelles distincts, sont bien identifiables sur les clichés dynamiques (A) et statique précoce (C).

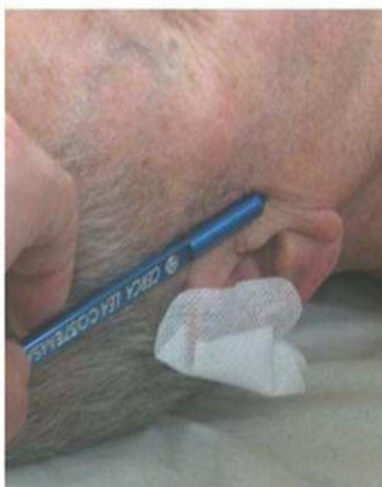
Figure 52: Patient présentant un mélanome dorsal inter-scapulaire. [47]

▪ Repérage au crayon Cobalt

Dès l'obtention de l'image ou des images pouvant correspondre au ganglion sentinelle, celle-ci est repérée sur la peau en regard avec un feutre indélébile : le patient est maintenu dans une position identique et des repères sont faits sur lui grâce à un crayon Cobalt. Celui-ci se présente sous la forme une tige métallique munie d'une source de Cobalt 57 à l'une de ses extrémités.



Photographie 4



Photographie 5



Photographie 6

Photographie 4 : temps d'acquisition des images

Photographie 5 : repérage du ganglion marqué à l'aide d'un crayon au Cobalt

Photographie 6 : repérage à la peau à l'aide d'un feutre indélébile (ici, 2 ganglion sentinelles repérés : un ganglion prétragien parotidien et 1 sous digastrique droit)

Figure 53: Représentation photographique du repérage du ganglion sentinelle par un crayon au Cobalt [161]

B. Déroulement opératoire :

Lors de l'intervention, le chirurgien peut débuter par l'exérèse de la cicatrice ou par le ganglion sentinelle. Cependant, lorsque les deux sont proches (tête et cou notamment), le site d'injection du produit a une activité radioactive résiduelle qui peut parasiter le repérage du ganglion.

La voie d'abord pour la biopsie du ganglion doit être positionnée de telle manière qu'elle sera réutilisée en cas de curage secondaire. Le chirurgien détecte la radioactivité du ganglion sentinelle à l'aide d'une sonde de détection manuelle et éventuellement de la coloration bleutée d'un canal lymphatique pour détecter et localiser le ou les ganglions sentinelles.

En fin d'intervention, il est nécessaire de vérifier l'absence de radioactivité résiduelle dans la zone de drainage. [149]

Selon les recommandations de l'ANAES, une courbe d'apprentissage de la technique pour l'ensemble de l'équipe doit porter sur au moins 30 patients et avoir un taux de détection supérieur à 90 % et un taux de faux négatif de moins de 10 à 5 %. [150]

Les critères de définition du GS lors de la détection isotopique opératoire ne sont pas consensuels. Pour certains, il s'agit du ganglion ayant la plus haute activité, les autres sont dits « non sentinelles » si leur activité est inférieure à 50% de celle du GS.

Pour d'autres, la définition repose sur un rapport signal sur bruit (méthode plus reproductible), soit in vivo : rapport de 2/1 ou de 3/1 par rapport au bruit de fond, soit ex-vivo : rapport de 10/1 par rapport aux ganglions « non sentinelles »

L'activité résiduelle dans l'aire ganglionnaire doit être vérifiée après exérèse du ou des GS. Une activité résiduelle importante ($>$ à 10% de l'activité du GS in vivo ou $>$ à 150% du bruit de fond) doit faire rechercher un éventuel GS additionnel laissé en place.

Le chirurgien doit toujours réaliser une palpation du champ opératoire après prélèvement des GS afin de repérer un éventuel ganglion non fixant très suspect (ganglion dur ou détruit par une métastase massive).

Les niveaux d'activité très faibles mis en jeux par la procédure du ganglion sentinelle ne nécessitent pas de mesure particulière de radioprotection, en particulier au bloc opératoire et au laboratoire d'anatomie pathologique. L'activité injectée est environ 10 fois inférieure à celle utilisée pour une scintigraphie osseuse : le ganglion ne capte que 3 à 5% de la dose injectée ; à 24h, il ne reste que 1/16^e de la dose injectée. Pour le personnel soignant et l'entourage du patient : avant l'intervention, les consignes générales sont équivalentes à celles respectées pour tout patient ayant un examen de médecine nucléaire en se souvenant que l'activité Injectée pour une scintigraphie osseuse est environ 10 fois supérieure. Après l'intervention, il n'y a plus de précaution particulière à prendre.

C. Anatomopathologie :

L'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle est une étape essentielle de cette procédure. En effet, en l'absence de métastase au niveau de ce ganglion, le geste ganglionnaire n'est pas complété.

De la qualité de l'analyse va dépendre la sensibilité de la méthode, aussi est-il nécessaire que cette analyse soit la plus rigoureuse possible afin de n'omettre aucune métastase, la plus petite soit-elle. Sur le plan conceptuel, un ganglion sentinelle négatif est représentatif de l'état du reste de la chaîne ganglionnaire, ce qui rend inutile la dissection ganglionnaire régionale, diminuant d'autant les risques chirurgicaux et la morbidité dérivée de la dissection ganglionnaire régionale complète.

Le principal objectif du pathologiste est d'étudier très minutieusement le ganglion sentinelle à la recherche de métastases possibles. Ce criblage du ganglion doit être réalisé avec encore plus d'attention que d'habitude dans la mesure où un ganglion sentinelle faux négatif conduira à un traitement insuffisant et inadéquat.

Les métastases ganglionnaires lymphatiques sont le reflet de la diffusion et de la prolifération de cellules venues de la tumeur primitive par les canaux lymphatiques afférents et retenues dans les sinus ganglionnaires.

Classiquement le premier ganglion de drainage se comporte comme un « filtre». Tant qu'il n'est pas débordé par un afflux massif de cellules néoplasiques issues de la tumeur primitive, il formera un barrage efficace. La dissémination s'effectue de proche en proche par emboles dans les vaisseaux lymphatiques efférents. Dans les ganglions, les cellules tumorales colonisent dans un premier temps le sinus périphérique, puis elles pénètrent le ganglion par les sinus médullaires, la médullaire et le cortex. Dans certains cas, cela aboutit à l'effacement complet du parenchyme ganglionnaire par le processus métastatique. Une dissémination extra ganglionnaire

est également possible après rupture de la capsule ganglionnaire et atteinte de l'atmosphère cellulo-adipeuse péri- ganglionnaire.

Cependant, l'observation de ganglions distaux envahis (skip métastases) alors que les premiers ganglions du relais sont indemnes, suggère l'implication d'autres mécanismes. Des métastases rétrogrades, contralatérales ou paradoxales sont parfois rencontrées. Elles peuvent s'expliquer par des shunts, des blocages circulatoires (dans certains ganglions envahis) ou par des particularités immunologiques de certaines cellules tumorales. [151]

L'envahissement partiel d'un ganglion sous la forme d'embolies sous capsulaires et/ou de micro métastases corticales a une valeur pronostique controversée. [152,153]

Protocoles d'étude du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle est transmis à l'état frais de préférence.

- **Examen macroscopique**

Cette étape, fondamentale dans l'étude des tumeurs est décevante pour l'évaluation d'un envahissement ganglionnaire.

Certains ganglions macroscopiquement normaux se révèlent massivement envahis. D'autres sont en involution adipeuse. Enfin, parfois, un congglomérat induré et adhérent est observé. Seule une étude microscopique, menée dans des conditions optimisées, permettra une évaluation rigoureuse et précise du degré d'invasion ganglionnaire. Il n'apparaît pas y avoir de lien entre la taille du ganglion sentinelle et le risque d'invasion.

- **Examen extemporané**

La pratique d'un examen per opératoire du ganglion sentinelle a fait l'objet de plusieurs études et est à l'origine de nombreuses controverses. Pouvoir déterminer lors de l'intervention chirurgicale, le niveau d'envahissement du ganglion sentinelle

serait idéal pour le patient, qui n'aurait pas à se soumettre à deux interventions, et pour le chirurgien, qui pratiquerait le curage ganglionnaire adapté, s'il était nécessaire de la réaliser au cours de la même intervention que celle permettant l'exérèse de la tumeur primitive. [154]

Cependant, nous l'avons vu, les critères macroscopiques ne sont pas fiables, les ganglions repérés peuvent être volumineux (10 mm ou plus) et la pratique d'appositions ou de coupes à congélation risque de sous-estimer grandement le degré d'envahissement ganglionnaire. En fait l'examen extemporané n'a de valeur que si positif. Selon les séries 20 à 40 % de faux négatifs (métastases ganglionnaires dans le ganglion après inclusion en paraffine et immunohistochimie) sont retrouvés. Certains auteurs ont alors cherché à augmenter cette sensibilité en réalisant soit une étude extensive du ganglion sur coupe à congélation et/ou une étude immunohistochimique rapide lors de l'examen extemporané.

Il est habituel de trouver la métastase dans la partie centrale du nodule et, avec une moindre fréquence, en périphérie ; l'évaluation est alors plus difficile dans ce dernier cas. [155]

A partir du ganglion sentinelle sectionné à moitié et congelé, il est possible d'étudier une ou plusieurs sections de niveaux distincts après coloration par l'hématoxyline éosine (HE). Il s'agit d'une biopsie relativement rapide, ce qui est un avantage, mais elle présente quelques limitations comme par exemple, la création d'artefacts cytoarchitecturaux dus à la congélation, la difficulté d'obtenir de bonnes coupes notamment dans des ganglions présentant une lipomatose marquée, l'usure excessive du ganglion. [156,157]

De plus, elle prend beaucoup de temps au personnel du service d'anatomie pathologique, aussi bien technique que médical. Si nécessaire, il est possible de réaliser des coupes additionnelles destinées à une étude immunocytochimique rapide,

mais ces techniques ne sont pas à la portée de tous les laboratoires et, dans certains cas, elles n'améliorent pas la détection d'un ganglion sentinelle métastatique. [157]

La sensibilité sous coloration par hématoxyline éosine est de l'ordre de 80 à 85% et diminue dans les cas défavorables ; en l'absence de protocoles adéquats, cette technique ne semble pas devoir être recommandée en routine.

- **Étude classique après inclusion dans la paraffine**

L'examen conventionnel d'un ganglion lymphatique est basé sur l'étude d'une coupe histologique colorée par l'hématoxyline éosine, en se focalisant sur la lame ou les lames les plus suspectes macroscopiquement.

Il s'agit de la coloration standard H.P.S. (hématoxyline, phoxine, safran) automatisée. L'étude du ganglion sentinelle est beaucoup plus minutieuse étant donné que celui-ci doit être inclus dans sa totalité. Les coupes sont pratiquées ensuite à des niveaux distincts en coupes fines et colorées à l'HPS.

A partir de ces divers niveaux de coupes, il est possible de réserver certaines coupes à l'histochimie, ce qui est utile dans la reconnaissance des micro métastases de mélanomes et de carcinomes (envahissement histologique partiel d'un ganglion régional non palpable cliniquement, enlevé au cours de la technique du ganglion sentinelle ou d'un curage ganglionnaire, par un amas de cellules néoplasiques mesurant moins de 2 mm sous la forme d'emboles sous-capsulaires et/ou de micro-foyers corticaux).

- **Études immunohistochimiques**

Il s'agit de techniques très sensibles, recommandées lorsque la détection de métastases par l'étude conventionnelle à l'HPS est négative, en particulier lorsqu'il s'agit de micro métastases, le pourcentage de ganglions sentinelles positifs augmentant alors dans 8 à 41% des cas.

Afin d'augmenter la sensibilité de la lecture histologique, la recherche des

cellules mélanocytaires par immunohistochimie peut être réalisée. Les anticorps (Ac) dirigés contre la cellule mélanocytaire actuellement utilisés sont :

- L'anticorps anti protéine S100 (PS 100) : le plus ancien, dirigé contre une protéine de la chaîne de calcium (calcium-channel binding protein) et présente durant la différenciation des cellules mélanocytaires. Il s'agit d'une glycoprotéine cytoplasmique de 10-kDa. Malgré une sensibilité importante, il manque de spécificité : il marque les cellules naeviques, la cellule histiocytaire, les cellules adipocytaires, les schwannomes, les neurofibromes, et une majeure partie de tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques.
- L'anticorps anti Melan A (MART 1) : Melan-A est une protéine exprimée par les mélanomes et par les cellules mélanocytaires adultes bénignes. Elle a été identifiée initialement comme cible de lymphocytes T cytotoxiques. Les anticorps dirigés contre cette protéine réagissent avec les lésions mélanocytaires malignes et bénignes, mais aussi avec les cellules musculaires lisses, les tumeurs pulmonaires à cellules claires, l'angiomyolipome rénal, les tumeurs surrénaliennes et ovariennes stromales des cordons sexuels. Melan-A est intéressant car il marque certaines tumeurs mélanocytaires fusiformes qui ne réagissent pas avec l'anticorps HMB-45. Mais son expression n'est pas synonyme de transformation maligne des cellules mélanocytaires. L'expression de Melan-A dans les micro-métastases ganglionnaires a été corrélée avec une moins bonne survie globale.
- L'anticorps anti HMB-45 : premier marqueur des cellules mélanocytaires utilisé dans la pratique quotidienne des pathologistes, il marque une glycoprotéine cytoplasmique de 10 kDa faisant partie des prémélanosomes. Cet anticorps réagit avec la majorité des mélanomes. Il marque les

mélanocytes adultes et foetaux, les mélanocytes bénins et néoplasiques, les cellules naeviques intra-épidermiques, les naevus bleus et les schwannomes mélanocytaires. Bien que cet anticorps ne puisse pas distinguer une lésion mélanocytaire maligne d'une lésion bénigne, son expression fournit une forte évidence sur l'origine mélanocytaire. Son absence de réaction avec certains mélanomes fusiformes ou épithélioïdes peut limiter son intérêt dans le diagnostic différentiel des tumeurs indifférenciées et achromiques.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'anticorps capable de détecter les cellules mélanocytaires avec une spécificité de 100 %. Aucun anticorps ne permet non plus de détecter la transformation maligne de ces cellules mélanocytaires mais l'expression combinée de plusieurs marqueurs permet d'obtenir d'excellents niveaux de sensibilité ou de spécificité.

- **Etude en biologie moléculaire**

La PCR en transcription inverse permet de détecter des gènes altérés, des produits de gènes à traduction tumorale ou des ganglions métastasés. Elle est capable de détecter une cellule tumorale dans une population lymphoïde de 10^6 – 10^7 cellules, ce qui signifie qu'il s'agit d'une technique plus sensible pour détecter les micro métastases que les techniques hématoxyline éosine et immunocytochimiques combinées, allant même jusqu'à détecter des métastases dans des ganglions sentinelles négatifs avec ces deux techniques. [157,158]

La PCR transcriptase inverse a permis de détecter des micro métastases dans des carcinomes mammaires, gastro-intestinaux, squameux et dans des mélanomes. [159] La biologie moléculaire n'est cependant pas exempte de faux positifs et de faux négatifs, ce qui peut limiter son intérêt, ses résultats initiaux devant être pris sous réserve. Le pathologiste doit éviter de compromettre ainsi l'évaluation diagnostique du nodule. [160]

En 2005, Romanini montre que la RT-PCR est plus sensible que l'analyse histologique par coloration + immunohistochimie pour détecter les métastases et que c'est un facteur prédictif fiable de la rechute de la maladie chez les patients atteints de mélanome au stade I-II.

Les données disponibles concernant les études de biologie moléculaire restent encore expérimentales et leurs résultats ne peuvent conditionner la conduite thérapeutique.

Tableau 18: Protocoles d'étude du ganglion sentinelle selon les recommandations de l'EORTC et Augsburg'[161]

	Protocoles
EORTC	6 niveaux de coupe distants de 50μ, sur chaque bloc d'inclusion, avec pour chaque niveau : 1 coloration standard HPS et 3 lames blanches pour immunohistochimie (IHC : PS100, HMB 45 et Melan A) en cas de négativité sur coloration standard.
Augsbourg	10 coupes de 4 microns par demi-ganglion avec alternance de colorations à l'hématoxyline-éosine (coupes 1, 3, 5 et 10) et de marquages immunohistochimiques (anti-protéine S100 pour la coupe 2, HMB45 pour la coupe 4).

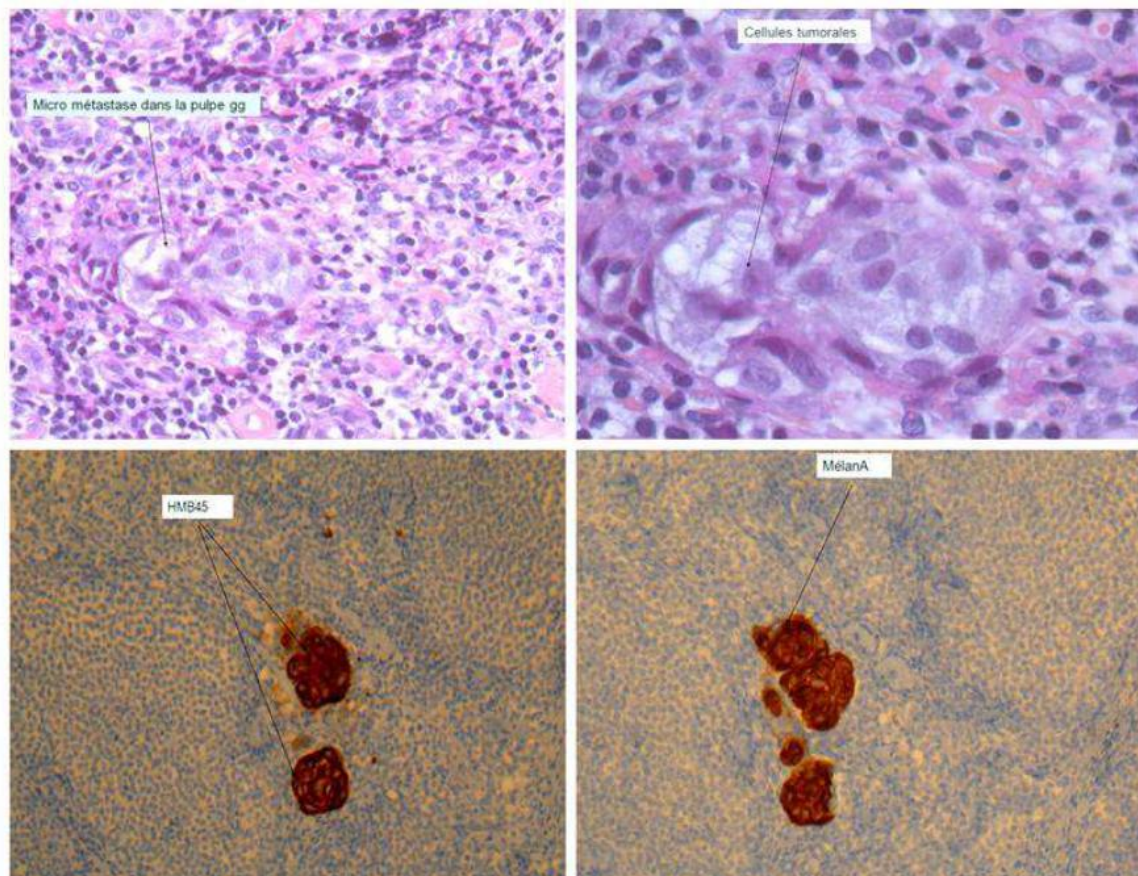


Figure 54 : Micrométastase de mélanome malin cutané en coloration standard puis avec des techniques d'immunohistochimie [161]

D. Limites :

- **Echec de la lymphoscintigraphie**

En cas de métastase massive ganglionnaire non vue avant la procédure, il existe un risque d'absence de concentration du radio colloïde, à cause d'une architecture des vaisseaux et des sinus lymphatiques détruite par les métastases.

- **Echec lors de l'intervention chirurgicale**

- Site de la tumeur : dans certains cas rapportés dans la littérature l'explication de l'échec de l'intervention résiderait dans le fait que le GS identifié à la lymphoscintigraphie se situait très à proximité du site tumoral initial.
- Délai entre la lymphoscintigraphie et l'intervention : la sonde gamma ne mettait pas en évidence de radioactivité suffisamment probante, en rapport avec une radioactivité insuffisante ou un délai plus important entre la LSG et l'intervention.

PERSPECTIVES

Techniques de detection du ganglion sentinelle

A. Une nouvelle molécule radio pharmaceutique: le LYMPHOSEEK

La molécule idéale pour la réalisation de la technique du ganglion sentinelle est une molécule permettant à la fois d'avoir :

- Une forte sensibilité de localisation du ganglion sentinelle
- Une élimination rapide au niveau du site tumoral initial
- Un ciblage sélectif du ou des ganglions sentinelles. [162]

Malheureusement, les nano colloïdes technétiés ne présentent pas ces propriétés, et leur utilisation conduit souvent à des cas où soit le GS n'est pas correctement identifié, soit plusieurs ganglions distaux non sentinelles sont visualisés. Le Lymphoseek, actuellement à un stade d'essais avancés, est une nouvelle molécule radio pharmaceutique qui s'accumule dans les tissus lymphatiques en se liant à un récepteur situé sur la surface des macrophages : cette liaison a démontré une élimination plus rapide au site d'injection (environ trois heures pour vingt heures avec le nano colloïde classique), pour une absorption primaire équivalente au niveau du ganglion sentinelle, avec un marquage d'un moins grand nombre de ganglions. [163]

Dans une étude menée sur les ganglions sentinelles du mélanome cutané, les mêmes propriétés ont été retrouvées, avec une dose d'irradiation inférieure au nano-colloïde marqué au technétium. [163]

Il existe également une forte stabilité du produit au sein des ganglions, rendant possible le geste chirurgical jusqu'à 30 heures après l'injection.

B. Techniques non irradiantes

Bien que très faiblement irradiante tant pour le patient [164] que pour le personnel médical [165], la technique radio-isotopique de détection du ganglion sentinelle utilise les rayonnements ionisants. Des techniques non irradiantes sont à l'étude avec des résultats qui semblent prometteurs. S'il s'accumule en quantité suffisante, l'oxyde de fer superparamagnétique est détectable au moyen d'un magnétomètre portatif, utilisable au bloc opératoire à l'instar des sondes de détection de la radioactivité. Ses performances comme traceur lymphatique dans la détection du GS dans le cadre du cancer du sein apparaissent encourageantes [166,167]. Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude publiée n'a évalué ses performances face au mélanome.

La fluorescence en infrarouge proche [168] utilise des particules qui, sous un éclairage spécifique, émettent un rayonnement de fluorescence proche du spectre visible et détectable par un appareillage adéquat. L'atténuation incomplète de ce rayonnement de fluorescence par les molécules du vivant permet de le détecter en surface et donc de suivre un traceur jusqu'à 1 cm de profondeur. Le traceur le plus utilisé dans la recherche du GS est le vert d'Indocyanine. Sur 104 patients présentant un mélanome, van den Berg et al. [169] rapportent un taux de détection du GS de 96,7 %. Ces résultats sont concordants avec les résultats d'autres équipes [170-178]. Le nombre de patients inclus dans ces études reste toutefois limité et cette technique doit encore faire l'objet d'évaluations complémentaires avant d'être pratiquée en routine. Il conviendra également d'évaluer le risque de faux-négatif lié à des drainages vers des GS trop profonds pour être détectables en fluorescence, ainsi qu'aux drainages multiples plus difficilement identifiables en l'absence d'images dynamiques précoces visualisant les trajets lymphatiques.

C. La technique de fusion d'images: SPECT/CT

La tomographie par émission mono photonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP- TDM) est une technique d'imagerie hybride qui intègre des données fonctionnelles et anatomiques. Celle-ci est de plus en plus utilisée dans la technique du ganglion sentinelle, en remplacement de la lymphoscintigraphie planaire statique et dynamique. En effet, elle permet de fournir des données supplémentaires dans les tumeurs cutanées et muqueuses, surtout les tumeurs localisées au niveau de la tête et du cou, notamment en raison du drainage parfois ambigu pour ces localisations et des relations parfois étroites entre le site de la tumeur initiale et le site de drainage du ganglion sentinelle. [171]

Avec la lymphoscintigraphie dynamique et planaire conventionnelle, il peut être très difficile de classer précisément chaque ganglion, sans imagerie anatomique de référence. Les problèmes de positionnement du patient et le drainage lymphatique parfois ambigu peuvent entraîner un repérage très approximatif.

La fusion d'images SPECT / CT est l'outil idéal pour révéler avec précision les rapports anatomiques entre le ganglion sentinelle et les structures osseuses, musculaires et vasculaires adjacentes. [172]

Cette nouvelle méthode permet également d'exclure les images qui sont parfois visualisées au cours d'une lymphoscintigraphie planaire et qui correspondent en réalité à une fuite du traceur ou à une contamination. [173]

Les images planaires séquentielles restent toutefois indispensables afin de distinguer les ganglions de second échelon, grâce au caractère chronologique de cet examen.

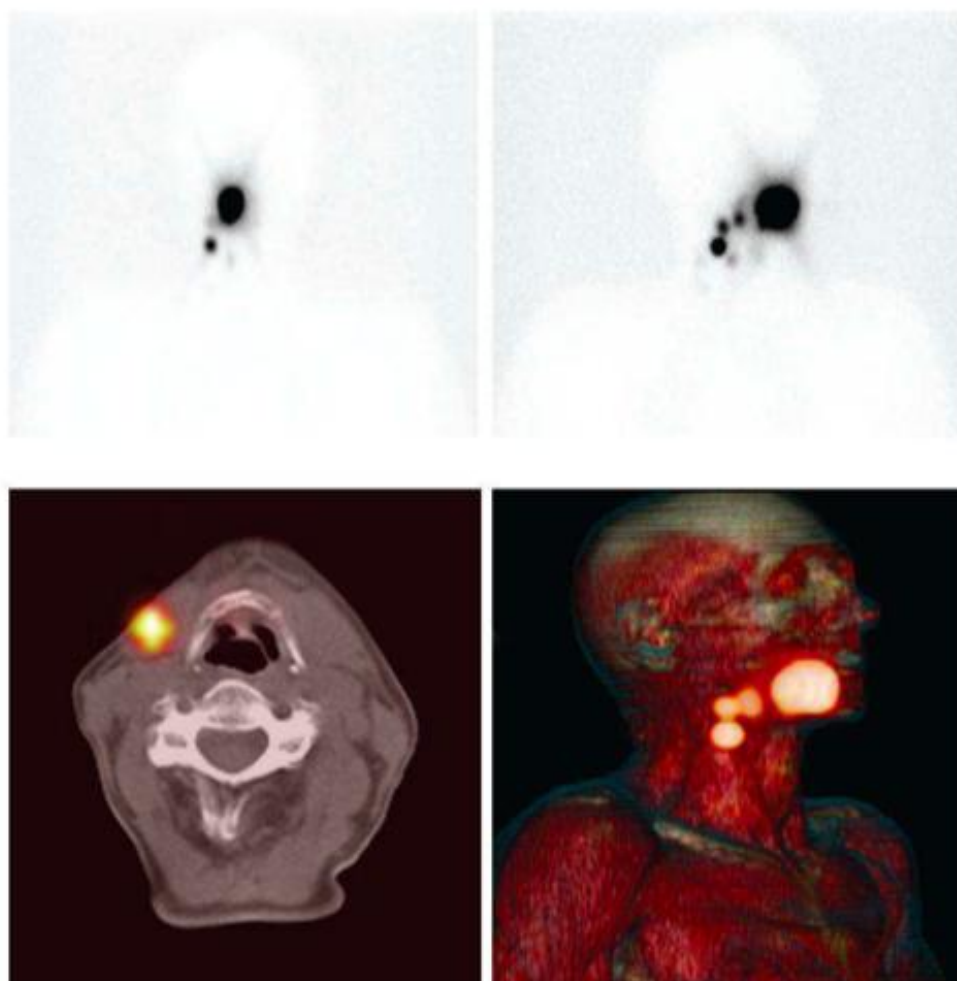


Figure55 : Exemple d'images SPECT/CT permettant de mettre en évidence plusieurs ganglions sentinelles des secteurs II A et III droit [173]

Compte tenu de la relative nouveauté de cette technique, les améliorations techniques permettront dans les années à venir d'obtenir des images d'une qualité encore meilleure, permettant dans le même temps une optimisation de discrimination du ganglion sentinelle.

Dans une étude parue en 2009, Haerle et al ont comparé l'utilisation de la SPECT/CT en plus de la lymphoscintigraphie planaire versus la lymphoscintigraphie planaire seule : il semble que le temps chirurgical soit alors diminué dans le groupe où la SPECT/CT a été utilisée. [174]

Cependant, si cette technique peut être utilisée à l'heure actuelle en routine pour

la détection préopératoire du ganglion sentinelle, et qu'elle s'envisage comme une aide importante pour le chirurgien, celle-ci n'est pas indispensable pour le succès du geste chirurgical, compte tenu de la valeur prédictive positive très forte de la lymphoscintigraphie seule. [175]

D.L'utilisation d'une gamma-caméra portable

En 2010, une équipe hollandaise a cherché à réduire les erreurs peropératoires de recherche de ganglion sentinelle à l'aide d'une gamma- caméra portable utilisée afin de s'assurer de l'exérèse du ganglion marqué en per opératoire.

Il a été identifié avec cette procédure 9 ganglions sentinelles supplémentaires par rapport à un comptage de radioactivité classique, cependant il semble prématuré de pouvoir parler d'apport de cette technique en l'état actuel des connaissances. [176]



Figure 56 : Gamma-Caméra portable permettant de pouvoir réaliser une lymphoscintigraphie per opératoire [161]

E. Traitement adjuvant

La technique du GS permet de reconnaître un envahissement ganglionnaire. Toutefois, en dehors de la prise en charge chirurgicale, l'implication thérapeutique reste à l'heure actuelle minime. Seul l'interféron alpha a jusqu'à présent démontré son intérêt en situation adjuvante de mélanome avec métastase ganglionnaire [177].

L'essai EORTC 18071 de phase III prospectif incluait 951 patients opérés de mélanome présentant un envahissement ganglionnaire > 1 mm. Ils ont été randomisés en deux bras, l'un recevant 9 mois d'Ipilimumab, l'autre un placebo. L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'existence d'une amélioration de la survie sans récurrence. Sur un suivi moyen de 2,7 ans, l'objectif a été atteint, avec une amélioration de la survie sans récurrence de 8 % à 2 ans et 12 % à 3 ans. Le profil de tolérance correspondait à ce qui est rapporté dans les études évaluant l'Ipilimumab dans d'autres indications. Bien qu'encourageante, la validité de ces résultats devra toutefois être analysée à partir de la publication définitive, puis confortée par d'autres études. Dans la même perspective, l'EORTC met en place une nouvelle étude qui est ouverte au recrutement depuis mai 2015. Elle a pour but d'évaluer le bénéfice du Pembrolizumab en adjuvant chez des patients atteints de mélanome de stade III (EORTC 1325), incluant donc des patients ayant un GS positif. Par ailleurs, des essais d'associations de thérapies ciblées en adjuvant sont également en cours pour des patients ayant des mélanomes de stade III. Si ces résultats sont confirmés, la technique du ganglion sentinelle aura probablement toute sa place pour sélectionner de façon optimale les patients susceptibles de tirer bénéfice de ce traitement. [179]

F. Essai prospectif multicentrique randomisé: MSLT-II

En cas d'envahissement métastatique extraganglionnaire, la chirurgie doit être pratiquée chaque fois qu'elle est réalisable, car elle apporte un bénéfice au patient [180]. Concernant l'envahissement ganglionnaire, dans la même optique de diminution maximale de la charge tumorale, l'attitude la plus répandue est de pratiquer un curage ganglionnaire complet (CGC) en cas d'envahissement identifié sur le GS, et ce, même si la probabilité qu'un GNS soit envahi en cas de GS positif est inférieure à 20 %. Toutefois, le bénéfice en termes de survie procuré par le CGC est inconnu. Pour répondre à cette question, un essai prospectif multicentrique randomisé est ouvert depuis 2005 : l'essai MSLT-II [181], dont les résultats définitifs sont attendus pour 2022. Il prévoit d'inclure 1925 patients présentant un envahissement du GS. Les patients sont randomisés en deux groupes, l'un (groupe traité) bénéficiant d'un CGC, l'autre (groupe témoin) d'une simple surveillance échographique. L'objectif principal vise une amélioration de la survie spécifique du mélanome à 10 ans. Les inclusions sont closes depuis avril 2014 [182] et la période de suivi prévue est de 10ans. À noter, toutefois, que l'essai ne prévoit pas de stratification en fonction des différents facteurs de risque d'envahissement de GNS identifiés par la méta-analyse de Nagaraja et n'apportera donc pas d'information quant à la sélection des patients tirant le plus de bénéfice du CGC. Il n'est pas certain que l'essai soit dimensionné pour évaluer la différence de survie entre les patients ayant un envahissement de GNS identifié précocement (groupe traité donc ayant bénéficié d'un CGC rapidement après l'inclusion) ou tardivement (groupe témoin, dans lequel les patients n'ont un GCG qu'en cas de récurrence ganglionnaire, donc plus tardif) [63]. Concernant l'intérêt du CGC en cas d'envahissement micro- métastatique du GS, il sera évalué par l'essai EORTC 1208, étude observationnelle prospective qui prévoit d'inclure 260 patients et dont l'objectif principal est une amélioration de la survie sans métastase à distance.

CONCLUSION

La technique du ganglion sentinelle permet une stadification ganglionnaire des patients atteints de mélanome, au prix d'une morbidité faible. La présence d'un envahissement ganglionnaire étant un élément pronostique majeur, les sociétés savantes européennes et américaines ont introduit la pratique de cette technique, en standard ou en option, dans la prise en charge des patients porteurs de mélanome de stade T1b, T2, T3 ou T4. Le geste permet de réduire la morbidité et augmentera la survie sans récurrence. Le bénéfice en termes de survie spécifique est plus incertain, de même que l'intérêt du curage ganglionnaire complet en cas d'invasion du GS. Jusqu'à présent, les traitements adjuvants en cas d'envahissement ganglionnaire ont été décevants. Toutefois, de nouvelles molécules prometteuses sont à l'étude. Si leur intérêt se confirme, la technique du GS deviendra alors un élément incontournable dans la prise en charge des patients, en permettant de sélectionner ceux devant bénéficier de ces traitements.

RESUMES

RESUME

Le mélanome est une affection caractérisée par la prolifération agressive maligne de cellules mélanocytaires. Dans le monde, on estime que 232 000 mélanomes ont été diagnostiqués en 2012, pour une mortalité estimée à 55 000 cette même année. L'incidence mondiale du mélanome cutané est en forte augmentation depuis une trentaine d'années. Malgré des progrès récents, son pronostic en cas de dissémination métastatique reste défavorable.

La présence d'un envahissement ganglionnaire est un élément pronostique majeur pour les patients atteints de mélanome et la technique de détection du ganglion sentinelle (GS) s'est imposée pour l'identification d'un tel envahissement.

Le ganglion sentinelle se définit comme le premier relais ganglionnaire situé dans le territoire de drainage lymphatique d'une tumeur. Sa recherche constitue une technique minimale invasive utilisée pour identifier, prélever et examiner de façon spécifique le ganglion correspondant au drainage initial d'une lésion maligne primitive. Cette technique permet de détecter un éventuel envahissement ganglionnaire avec une haute précision, avec l'avantage d'une morbidité faible. Elle permet de réserver le curage ganglionnaire à un nombre limité de patient et augmente leur survie sans récurrence.

Nous nous sommes intéressé à travers ce travail aux aspects épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que thérapeutiques des mélanomes . Nous avons également essayé de mettre en évidence l'apport de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge des mélanomes

L'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire en cas d'envahissement du GS reste débattu et, à l'avenir, les indications de tels curages seront probablement mieux ciblées, notamment grâce aux informations apportées par l'analyse du GS. Bien

que jusqu'à présent les traitements adjuvants aient été décevants, de nouvelles molécules prometteuses sont à l'étude. Si elles se révèlent effectivement efficaces, la technique du GS permettra très probablement de sélectionner les patients qui devront en bénéficier.

ABSTRACT

Melanoma is a tumor of melanin-forming cells, a condition characterized by the aggressive, malignant proliferation of melanocytic cells. Worldwide, an estimated number of 232,000 melanomas were diagnosed in 2012, with an estimated mortality of 55,000 that same year. Cutaneous melanoma incidence has been increasing last 3 decades. Despite recent improvements in treatments, metastatic disease prognosis remains unfavorable.

Lymph node involvement is a major prognosis factor in melanoma, and sentinel lymph node (SLN) biopsy becomes an essential procedure for nodal staging.

The Sentinel Lymph Node is the first lymph node draining from a tumor. In regard to tumor infiltration it is considered representative for the status of the adjoin lymph node region. It is a minimally invasive, reliable technique for identifying occult regional nodal disease. SLN biopsy procedure needs very strict achievement guidelines to allow a high level of performance. SLN biopsy could detect a prospective lymph node involvement with very high accuracy, along with very low morbidity. So, lymph node dissection would be performed only in a limited number of patients, increasing their disease free survival.

We were interested, through this work, in the epidemiological, clinical, prognostic and therapeutic aspects of cutaneous melanomas. We also tried to highlight the contribution of the sentinel lymph node biopsy in the management of melanomas

In case of positive SLN, lymph node dissection interest as therapeutic act is still under debate and, in the future, indications of lymph node dissections will be purposed more accurately according to prognosis factors, especially histologic SLN analysis. Up to now, adjuvant treatments in melanoma were disappointing but new promising molecules are under research. According to researches results, SLN biopsy

will probably allow a better selection of patients who should get benefit of those treatments.

ملخص

الميلانوما او الورم الميلانومي حالة مرضية تتميز بالتكاثر السرطاني للخلايا الميلانية تم تشخيص ما يقدر ب 232000 حالة ميلانوما في عام 2012، مع معدل وفيات يقارب 55000 في ذلك العام. وقد ارتفع معدل انتشار الأورام الميلانية الجلدية بشكل حاد خلال السنوات الثلاثين الماضية. وعلى الرغم من التقدم الذي أحرز مؤخرا، الا ان حظوظ المرضى في العيش تكون ضعيفة في مرحلة الورم النهائية.

وجود الغزو العقدي اللمفاوي هو عامل تكهنى رئيسي للمرضى الذين يعانون من السرطان الميلانيمي لذلك وجب الكشف عن العقدة الليمفاوية الحارسة لتحديد مثل هذا الغزو.

وتعرف العقدة اللمفاوية الحارسة كأول تتابع عقدي موجود في منطقة التصريف اللمفاوي للورم. يقتصر البحث عنها على تقنية بسيطة تستخدم لتحديد واستئصال وفحص العقدة المسؤولة عن الصرف اللمفاوي الأولي للورم الخبيث. هذه التقنية تجعل من الممكن الكشف عن غزو العقد اللمفاوية بدقة عالية، مع الاستفادة من انخفاض معدلات الاعتلال. كما انها تحد من عدد المرضى المرشحين لعملية استئصال العقد وتزيد من حظوظ العيش دون عودة المرض.

كنا مهتمين في هذا العمل بالجوانب الوبائية، السريرية، التنبؤية والعلاجية للميلانومات الجلدية. حاولنا أيضا تسليط الضوء على مساهمة تقنية العقدة الليمفاوية الحارسة في تشخيص و علاج الأورام الميلانية.

ولا تزال الفائدة العلاجية لتشريح العقدة اللمفاوية في حالة غزو العقدة اللمفاوية الحارسة موضع نقاش، وفي المستقبل، من المحتمل أن تكون مؤشرات هذا التشريح مستهدفة بشكل أفضل، ولا سيما بفضل المعلومات المقدمة من تحليل العقدة اللمفاوية الحارسة. على الرغم من أن العلاجات التكميلية حتى الآن كانت مخيبة للآمال، الا انه يجري دراسة جزيئات جديدة واعدة إذا ثبتت فعاليتها، فإن تقنية العقدة اللمفاوية الحارسة ستختار على الأرجح المرضى الذين سيستفيدون منها.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. **Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.**
Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015.
- [2]. **Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF et al.**
Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol. 1999 ; 17:976–983.
- [3]. **Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al.**
Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2006; 355 :1307–1317.
- [4]. **Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF.**
Sentinel-node biopsy in melanoma letter. N Engl J Med. 2007; 356 :419–420.
- [5]. **Alan Stevens et James Lowe.**
Histologie humaine, deuxième édition, DE Boeck & Lacier s.a. département De Boeck université, Paris, Bruxelles 2002 : p.355–369.
- [6]. **Structure de la peau.**
Annale de Dermatologie et de Venerologie Vol 132 – N° 11-C2 – novembre 2005 P. 3–104 © Elsevier Masson
- [7]. **Blanpain, C. & Fuchs, E.**
Epidermal homeostasis : a balancing act of stem cells in the skin. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 10(3), 207–217.
<http://doi.org/10.1038/nrm2636> (2009)
- [8]. **Senoo M.**
Epidermal Stem Cells in Homeostasis and Wound Repair of the Skin. Adv Wound Care (New Rochelle). 2013 Jul ;2(6):273–282. Review. PubMed PMID : 24527349 ; PubMed Central PMCID : PMC3842871.

- [9]. <http://www.chups.jessieu.fr>
(Page consultée le 12/2017)
- [10]. **Chartin M.**
Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique. Thèse de doctorat d'université. Toulouse: Université de Toulouse, 2011, p. 18–22
- [11]. **Gaggioli, C. and E. Sahai.**
Melanoma invasion–current knowledge and future directions, 2007. *Pigment Cell Res* 20(3): 161–172.
- [12]. **Rambow, F. and L. Larue.**
The quest for the melanoma stem cell: still more questions than answers, 2010. *Pigment Cell Melanoma Res* 23(3): 307–309.
- [13]. **Lipsker D., Cribier B.**
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Annale Dermatologie Venerologie* 2003;130: 140–145
- [14]. **L. Marot, b. Weynand.**
Formes anatomocliniques : critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes. *Louvain médical*. 2007; 126, 6 : 201–209
- [15]. **Ferlay J, Steliarova–Foucher E, Lortet–Tieulent J, et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1380–1399.
- [16]. **Institut National du Cancer.**
Les cancers en France–édition 2015. Disponible sur :<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015> (page consultée le 11/2017)

- [17]. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
- [18]. **L. Chbani, I. Hafid, C. Nejari et al.**
Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès–Boulemane. EMHJ • Vol. 19 No. 3 • 2013, p. 263–279
- [19]. **The Office for National Statistics on request UK.**
July 2013, disponible sur
(<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=cancer+registrations>) (page consultée le 11/2017)
- [20]. **WHO.**
Cancer today. Site disponible sur: <http://gco.iarc.fr>. (page consultée le 02/09/2016)
- [21]. **CEDEF.**
Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A150—A157
- [22]. **Robert C. et Sarasin A.**
Xeroderma pigmentosum. Thérapeutique dermatologique, Médecine–Sciences Flammarion 2001 : 885–886.
- [23]. **Fazza B, Zghal M, Bailly C.**
Mélanome et xeroderma pigmentosum: 12 cas. Ann dermatol Venereol 2001; 128: 503–6.
- [24]. **Armstrong, B. K. and A. Kricker.**
The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol, 2001, B 63(1–3): 8–18.

- [25]. **A.Phan, S. Touzet, S. Dalle et al.**
Acrallentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 1 57, p311 –318
- [26]. **Kaskel P, Kind P, Sander S et al**
Krahn G (2000) Trauma and melanoma formation: a true association. Br J Dermatol; 143:749–53.
- [27]. **Singh S, Nagpal SJ, Murad MH et al.**
Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033
- [28]. **Grob JJ, Bonerandi JJ.**
The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. Arch Dermatol 1998;134(1):103–4.
- [29]. **Boespflug, L. Thomas, S. Dale.**
Dermoscopie et lésion mélanocytaire. Elsevier Masson SAS 2015, 98–105–A–10
- [30]. **FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al**
Mélanome. Cancers « données générales, diagnostic et traitement ». Rabat 2016, p. 250–277
- [31]. **MP Di Cesare, A Antumes, F. Truchetet.**
Mélanome. Encycl Méd Chir; dermatologie 2000; 98–595–A–10 : 1–15.
- [32]. **Richard A. Scolyera, Georgina V. Longa, John F. Thompsona.**
Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. Elsevier et Masson, Molecular oncology 5 (2011) 124–136.

[33]. Mélanome cutané – Institut National Du Cancer.

“Melanoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version was originally published by the National Cancer Institute.” Haute autorité de santé, janvier 2012

<https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq/>

[34]. Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès

[35]. Jean-Hilaire Saurat

Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6^{ème} édition

[36]. Dr Jean-Philippe Arnault

Tumeurs Dermatologiques Journée d’enseignement du DES d’oncologie 23 janvier 2015

[37]. Jeffrey E. Gershenwald and all

News from the American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, eighth edition, just released by American, Joint Committee on Cancer (AJCC).

Available at:

[https://cancerstaging.org/About/news/Documents/AJCC%208th%20,edition%20release%20\(FINAL\)%20\(4\).pdf](https://cancerstaging.org/About/news/Documents/AJCC%208th%20,edition%20release%20(FINAL)%20(4).pdf). Accessed May 31, 2017.

[38]. Béatrice Vergier.

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

[39]. <http://www.euromelanoma.org/blgique/learn-about-skin-cancer/kératose-verrue-séborrhéique> (page consultée le 11/2017)

[40]. Christian Dumontier.

L'hématome sous unguéal. Disponible sur:

www.clubortho.fr/cariboost_files/Hematome (page consultée le 11/2017)

- [41]. **Gray-Schopfer, V.C., Cheong et al**
Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? Br J Cancer, 2006, 95(4): 496–505.
- [42]. **Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC et al.**
Multiple primary cutaneous melanomas. Cancer 1992;70:1911–6.
- [43]. **Institut National du Cancer, HAS.**
Guide-affections de longue durée.Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Mélanome cutané Janvier 2012, p.11–16
- [44]. **I, Whitley NO, Aisner J.**
The use of computed body tomography in malignant melanoma. Kostrubiak 1988;259:2896–289
- [45]. **Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.**
Référentiel régional de prise en charge, oncodermatologie, septembre 2015, p.8
- [46]. **O. Bruot, V. Laurent, P. Olivier et al**
IRM corps entier avec séquence de diffusion, versus MORPHO-TEP dans le bilan d'extension du mélanome. CHU Nancy 2006.
- [47]. **J.-C. Bourre a,b, P.-Y. Brard a, J. Charles et al**
Ganglion sentinelle et mélanome. Elsevier et Masson, Médecine Nucléaire (2015),<http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.03.190>.
- [48]. **S Chagnon, N Lassau, J Augui, Paul Legmann, P Saïag.**
- [49]. **Quoi de neuf dans l'imagerie du mélanome ? Mis à jour le 31/05/2011 par SFR (Société française de Radiologie)**

- [50]. **B. Guillot, et al**
Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III , Août 2016 Elsevier Masson SAS.
- [51]. **P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild et al**
Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* (2009) 20 (suppl 6): vi14–vi21.
- [52]. **J. Solassol, B. Guillot, T. Maudelonde.**
Les marqueurs pronostiques circulants du mélanome : profils protéomiques et études cliniques. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (2) : 151–7.
- [53]. **Shapiro RL.**
Surgical approaches to malignant melanoma. Practical guidelines. *Dermatology Clin* 2002;20(4):681—99.
- [54]. **Réseau de Cancérologie d'Aquitaine.**
Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14
- [55]. **C.R. Jecan, L. Raducu, I. Filip et al**
a review of frequent cutaneous malignancies. University of Medicine “Carol Davila” Bucharest Department of Plastic and Reconstructive Microsurgery, Clinical Emergency Hospital “Prof. dr. Agrippa Ionescu” Bucharest *RoJCED* 2014; 1(1):46– 51
- [56]. **D. Buck, V. Rawlani, J. Wayne et al**
Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient’s perspective, MD Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA *Plast Surg.* 2012 Spring; 20(1): e10–e15.

- [57]. **R. Cardinal.**
Rappel Histologique des Cancers les plus fréquents : – Basocellulaires (Couche basale, pas de filaments d'union) – Spinocellulaires (Couche cornée, filaments d'union) – Mélanomes (Mélanocytes), 2015, vi. 28–3.
- [58]. **Eve– Marie Neid– Bernard, sylvie Negrier.**
Traitement du mélanome disséminé. La revue du praticien 2004 ; 54: 1210–1215.
- [59]. **National cancer institute.**
Melanoma Treatment (PDQ®) Updated: August 25, 2017
- [60]. **Nischikawa S., Kusakabe M. , Yoshinaga K. , Ogawa M. , Hayashi S., Kunisada T., EraT.**
Two distinct waves of C–Kit dependency during melanocyte development. EMBOJ. 2001
- [61]. **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.
- [62]. **Ragini Kudchadkar, Kim H.T. Paraiso,T and Keiran S.M. Smalley,**
The Cancer Journal & Volume 18, Number 2, March/April 2012 Targeting BRAF in Melanoma Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins.
- [63]. **Xing F, Persaud Y, Pratilas CA, et al.**
Concurrent loss of the PTEN and RB1 tumor suppressors attenuates RAF dependence in melanomas harboring (V600E) BRAFOncogene. 2012.
- [64]. **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.

[65]. **Guo J, Si L, Kong Y, et al.**

Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29:2904Y2909.

[66]. **Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al.**

KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*.

2011;305:2327Y2334. Michael A. Postow, MD and Richard D. Carvajal, MD
The Cancer Journal & Volume 18, Number 2, March/April 2012
www.journalppo.com

[67]. **Adjei AA, Cohen RB, FranklinWet coll.**

Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139–46.

[68]. **Madhunapantula SV, Robertson GP.**

The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:400–19.

[69]. **BusamKJ, BerwickM, Blessing K, et coll.**

Tumor vascularity is not a prognostic factor for malignant melanoma of the skin. *Am J Pathol* 1995;147:1049–

[70]. **Neitzel LT, Neitzel CD, Magee KL, et coll.**

Angiogenesis correlates with metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;6:70–4.

- [71]. **Jilaveanu, L. B., S. A. Aziz et al.**
Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work?, 2009.
Clin Dermatol 27(6): 614–625.
- [72]. **Bhatia, S., S. S. Tykodi et al.**
Treatment of metastatic melanoma: an overview, 2009. Oncology (Williston Park) 23(6): 488–496.
- [73]. **Christine Mateus et Caroline Robert**
Réflexions en Médecine Oncologique Service de Dermatologie . Institut Gustave Roussy N°42 – Tome 7 – octobre 2010 –
- [74]. **Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP.**
Cancer immunotherapy:moving beyond current vaccines.Nat Med. 2004;10(9):909–15.
- [75]. **Danson S., Lorigan P.**
Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systemic therapy Drug 2005
- [76]. **Breunis WB,Tarazona–Santos E,Chen R, et coll.**
Influence of cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4 (CTLA4) common polymorphisms on outcome in treatment of melanoma patients with CTLA–4 blockade. J Immunother 2008;31:586–90.
- [77]. **BouwhuisMG, Suci S,Testori A, et coll.**
Phase III trial comparing adjuvant treatmentwith pegylated interferon Alfa–2b versus observation:prognostic significance of autoantibodies--EORTC 18991. J Clin Oncol 2010;28:2460–6.

[78]. KeilholzU, Stoter G,Punt CJ, et coll.

Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. Cancer J Sci Am 1997;3 Suppl 1:S22-28.

[79]. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et coll.

A phase 2 clinical trial of nab- paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma

[80]. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 7-17

[81]. Gaudy-Marqueste C. and al

Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006 ; 65 : 809-816

[82]. Eggermont A.M., Kirkwood J.M.

Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? Eur. J. Cancer 2004 ; 40 : 1825-1836

[83]. Middleton M.R., al.

Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 158-166

[84]. El houari A.

Aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des mélanomes cutanés et muqueux au CHU Hassan II de Fes à propos d'une série prospective de 68 cas. Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine. Fes : Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, juin 2015, p.95

[85]. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, et al.

Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795–1804.

[86]. Phyllis A. Gimotty, et al.

Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:1129–1134.

[87]. Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R et al.

Pronostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 61–75.

[88]. Schmidt CR, Panageas KS, Coit DG, Patel A, Brady MS.

An increased number of sentinel lymph nodes is associated with advanced Breslow depth and lymphovascular invasion in patients with primary melanoma.

[89]. Ann Surg ,Willi JP, al.

Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma. 2007;46(6):244–51.

[90]. Wagner JD.A

Role for FDG-PET in the surgical management of stage IV melanoma. 2004; 18/721–22;

- [91]. **Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe Claus.**
Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer staging system : an analysis of the german central malignant melanoma registry. J Clin Oncol. 2004; 22 : 4376–4383
- [92]. **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.
- [93]. **Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al.**
Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. Oncol Rev 1998 ; 5 : 905
- [94]. **A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savle´, B. Balme and L. Thomas.**
Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 157, pp311–318
- [95]. **Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al.:**
The CASH (color,architecture, symmetry,and homogeneity) algorithm for dermoscopy.J Am Acad Dermatol. 2007; 56:45–52.
- [96]. **Balch CM, Soong S et al.**
Long term results of multi-institutional for intermediate thickness melanoma (1mm to 4mm). Intergroup melanoma, Surgical trial. Ann Surg Oncol 2000; 7: 87–97.
- [97]. **Phyllis A. Gimotty, David E. Elder, Douglas L. Fraker, Jeffrey Botbyl, Kimberly Sellers, Rosalie Elenitsas, et al.**
Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. J Clin Oncol 2007 ; 25:1129–1134

- [98]. **Warycha MA, Zakrzewski J, et al.**
Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):869–79.
- [99]. **Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Et al**
Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol*. 2009 Jan– Feb;27(1):53–74
- [100]. **Académie internationale de pathologie.**
Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8–21
- [101]. **Raymond L. Barnhill, Jason Katzen, et al**
The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 268–273
- [102]. **Darryl A. Oble, Robert Loewe, et al**
Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma . *Cancer Immunity* 2009 Vol. 9, p. 3–23
- [103]. **Van Houdt IS, Sluijter BJ, al.**
Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1;123(3):609–15.
- [104]. **Troy F. Kimsey, T. Cohen, A. Patel, K. J. Busam, and M. S. Brady**
Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1176–1183
- [105]. **Agarwala SS, Keilholz U, et al**
LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomized trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer*. 2009

[106]. Ahmad A. Tarhini, and al

Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High-Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694. J Clin Oncol 2009

[107]. Findeisen P, Zapatka M, Peccerella et al

Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. 2009 May 1;27(13):2199–208. Epub 2009 Mar

[108]. Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al.

Standards Options Recommandations pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006 ; 93(4):371

[109]. Wolff T, Tai E, Miller T. Ann

Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.. 2009 Feb 3;150(3):194–8. Review

[110]. Aitken JF, Youl PH, Janda M, Lowe JB, Ring IT, Elwood M.

Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. Int J Cancer 2006;118(4):1010–6.

[111]. Bakija-Konsuo A, Mulić R.

Educating people about importance of photoprotection: results of campaign on the islands in Dubrovnik area. Coll Antropol. 2008 Oct;32 Suppl 2:189–93

[112]. Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Aitken JF.

Do centralised skin screening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)? Cancer Causes Control 2006;17(2):161–8.

[113]. Stracci F.

Cancer screenings, diagnostic technology evolution, and cancer control. *Methods Mol Biol.* 2009;471:107–36.

[114]. Bataille V, de Vries E.

Melanoma Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ.* 2008 Nov 20;337:a2249.

[115]. Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, et al.

High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42:372–80.

[116]. K. Alitalo, T. Tammela, T. V. Petrova.

Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature.* Nature Publishing Group, 2005, Vol. 438, pp. 946–953.

[117]. <http://bio.m2osw.com/gcartable/cardiologie/lymphe.htm>. [En ligne]**[118]. http://www.freewebs.com/sciencevt/systeme_lymphatique.html. [En ligne]****[119]. T. Tammela, T. V. Petrova, K. Alitalo.**

Molecular lymphangiogenesis: new players. *Trends in Cell Biology.* Elsevier, 2005, Vol. 15, 8, pp. 434–441.

[120]. J. B. Oliver, J. L. Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchal, G. Houvenaeghel.

Fonctional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy. *Annales de Chirurgie.* Elsevier, 2006, Vol. 131, pp. 608–615.

<http://www.cegep-rimouski.qc.ca/dep/biologie/>. [En ligne]

[121]. Portal M.

Histoire de l'Anatomie et de la Chirurgie, tome II, 1770.

[122]. Sappey.

Anatomie, Physiologie, Pathologie des Vaisseaux Lymphatiques, Paris: Ed. Delahaye, 1874.

[123]. Riveros M, Garcia R, Cabañas R.

Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis, technique and results. Cancer. 1967 Nov; 20(11):2026–31.

[124]. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al.

Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr; 127(4):392–9.

[125]. Alex JC, Krag DN.

Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg Oncol. 1993; 2(3):137–43.

[126]. Giuliano AE, Kirgan DM, Morton DL et al.

Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994 Sep; 220(3):391–8; discussion 398–401.

[127]. Goyal A, Mansel RE.

Current status of sentinel lymph node biopsy in solid malignancies. World J Surg Oncol. 2004 Apr 24; 2:9.

[128]. Reintgen D, Einstein AB Jr.

The Role of Research in Cost Containment. Cancer Control. 1995 Oct; 2(5):429–431.

[129]. Veronesi U, Adamus J.

Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. N Engl J Med. 1977 Sep 22; 297(12):627–30.

[130]. Sim FH, Taylor WF.

A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer*. 1978 Mar; 41(3):948–56.12.

[131]. Rivers JK, Roof MI.

Sentinel lymph-node biopsy in melanoma: is less surgery better? *Lancet*. 1997 Nov 8; 350(9088):1336–7.13.

[132]. Morton DL, Thompson JF.

Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–17.14.

[133]. Gershenwald JE, Thompson W.

Multi-Institutional Melanoma Lymphatic Mapping Experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999 March; 17:976–983.15.

[134]. Balch CM, Soong SJ.

Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622–34.16.

[135]. Coit DG, Wong MK;

NCCN Melanoma Panel. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Mar; 7(3):250–75.17.

[136]. Négrier S, Saiag P.

Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. *Ann Dermatol* 2005 ; 132 : 10S1–10S85.18.

[137]. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB.

The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jul;8(6):538

[138]. Lens MB, Dawes M, Goodacre T.

Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*. 2002 Oct; 89(10):1223–7.20.

[139]. Starz H, Balda BR.

Benefit of sentinel lymphadenectomy for patients with nonulcerated cutaneous melanomas in the Breslow range between 0.76 and 1 mm: a follow-up study of 148 patients. *Int J Cancer*. 2007 Aug 1; 121(3):689–93.21.

[140]. Wright BE, Scheri RP, Morton DL et al.

Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg*. 2008 Sep;143(9):892–9; discussion 899–900.22.

[141]. Chakera AH, Hesse B.

EANM–EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Oct; 36(10):1713–42.23.

[142]. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Gershenwald JE et al.

Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer*. 2006 Dec 1

[143]. Tschopp L, Nuyens M, Zbaeren P. et al.

The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:99–102. 21.28.

- [144]. **Asthana S, Deo SV, Kumar R. et al.**
Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head Neck* 2003; 25:368–72.29.
- [145]. **Sobin LH, Wittekind CH.** TNM Classification of Malignant Tumours 6th ed. New York: Wiley, 2002. 30.
- [146]. **Woolgar JA.** Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37:181– 6.31.
- [147]. **Van den Brekel MW, Van der Waal I, Snow GB et al.**
The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996;106:987–91.32.
- [148]. **Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C.**
Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86:2668–73.
- [149]. **Girod A, Salmon R, Rodriguez J.**
Cutaneous melanoma and sentinel lymph node biopsy: where are we today?. *Bull Cancer*. 2007 Jul;94(7):687–91.
- [150]. **Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al.**
Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302–13.
- [151]. **Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers RM.**
"Skip metastases" from head and neck cancers. *Acta Otolaryngol*. 2002 Oct; 122(7):788–91.

[152]. Van Akkooi AC, Nowecki ZI.

Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg.* 2008 Dec; 248(6):949–55.

[153]. Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H.

Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival. *Dermatol Surg.* 2004 Oct;30(10):1319–28.

[154]. Uten R.F et al.

Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995; 36: 1775–1780.

[155]. Veronesi U et al.

Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur. J Surg Oncol* 1998; 24: 93–95.

[156]. Noguchi M et al.

Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 97–104.

[157]. Blabeta HJ et al.

Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription– polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 822–828.

[158]. Bostick BJ et al.

Prognostic of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase–polymerase chain reaction in early stage melanoma patients. J Clin Oncol 1999; 17: 3238

[159]. Cochran JA et al.

The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation. Sem Nucl Med 2000; 30: 11

[160]. Kelley S.W et al.

Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 533–535.

[161]. Pénicaud M.

La technique du ganglion sentinelle Intérêt dans la prise en charge des tumeurs de la tête et du cou Marseille 2011

[162]. Coughlin A, Resto VA.

Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and the Clinically N0 Neck: The Past, Present, and Future of Sentinel Lymph Node Biopsy. Curr Oncol Rep 2010 12:129–135.

[163]. Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, Darrah DD, Schulteis G, Vera DR.

Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. Ann Surg Oncol. 2007 Feb; 14(2):913–21.

[164]. Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, Olmos RA, Podoloff D.

Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. J Nucl Med 2002;43:1414–8.

- [165]. **Nejc D, Wrzesien M, Piekarski J, Olszewski J, Pluta P, Kusmierek J, et al.**
Sentinel node biopsy in skin melanoma patients – measurements of absorbed doses of radiation to the hands of medical staff. *J Surg Oncol* 2006;93:355–61.
- [166]. **Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al.** The Central–European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) versus radioisotope. *Breast* 2014
- [167]. **Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, et al.**
Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1237–45.
- [168]. **Gioux S, Choi HS, Frangioni JV.**
Image–guided surgery using invisible near–infrared light: fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging* 2010;9:237–55.
- [169]. **Van den Berg NS, Brouwer OR, Schaafsma BE, Matheron HM, Klop WM, Balm AJ, et al.**
Multimodal surgical guidance during sentinel node biopsy for melanoma: combined gamma tracing and fluorescence imaging of the sentinel node through use of the hybrid tracer indocyanine green–Tc–nanocolloid. *Radiology* 2014;140322. [http://dx.doi.org/ 10.1148/radiol.14140322](http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140322).
- [170]. **Namikawa K, Yamazaki N.**
Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green fluorescence for cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol* 2011;21:184–90.
- [171]. **Even–Sapir E, Lerman H, Schneebaum S et al.**
Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med.* 2003 Sep; 44(9):1413–20.

[172]. Mar MV, Miller SA, Kim EE, Macapinlac HA.

Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. J Nucl Med Technol. 2007 Mar; 35(1):10–6; quiz 17–20.

[173]. Vermeeren L, Klop WM, Valdés Olmos RA et al.

Sentinel node detection in head and neck malignancies: innovations in radioguided surgery. J Oncol. 2009; 2009:681746.

[174]. Haerle SK, Hany TF, Stoeckli SJ et al.

Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? Ann Surg Oncol. 2009 Nov; 16(11):3118–24.

[175]. Haerle SK, Stoeckli SJ.

SPECT/CT for Lymphatic Mapping of Sentinel Nodes in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx. Int J Mol Imaging. 2011; 2011:106068.

[176]. Vermeeren L, Valdés Olmos RA et al.

A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. J Nucl Med. 2010 May;51(5):700–3.

[177]. Tomifuji M et al .

Sentinel Node Concept in Clinically N0 Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. Annals of Surgical Oncology 15(9):2568–2575.

[178]. Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Swijnenburg RJ, et al.

Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with melanoma. Br J Dermatol 2013;168:93–8.

[179]. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, et al.

Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. ASCO Meet Abstr 2014;32 (18 suppl.)LBA9008.

[180]. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al.

A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. Cancer 2011;117. 4740-06.

[181]. Morton DL.

Overview and update of the phase III multicenter selective lymphadenectomy trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis 2012;29:699-706.

[182]. Clinicaltrials.gov.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895>.

Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895> (site Internet consulté le 11/2017).