

UNIVERSITE MOHAMMED V-SOUISSI-

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N° : 35/14

**MÉLANOME CUTANÉ
INTÉRÊT DES THÉRAPIES ACTUELLES ET DES MARQUEURS
BIOLOGIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME
MÉTASTATIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle. Nihad AADJOU

Née le 12/05/1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Mélanome – Mélanome métastatique – Thérapie ciblée –
Marqueurs biologiques – PS100B

MEMBRES DE JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de biochimie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

Mr. M. BOUI

Professeur de dermatologie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

NS HONORAIRES :

- 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale



Pr. BENSOUDA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

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

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



Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAC Khalid *

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie



Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique



Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophysiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie



Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésie réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said *

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie



Anesthésie réanimation

Médecine interne

Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENT2ROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie



Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Urologie
Médecine Interne

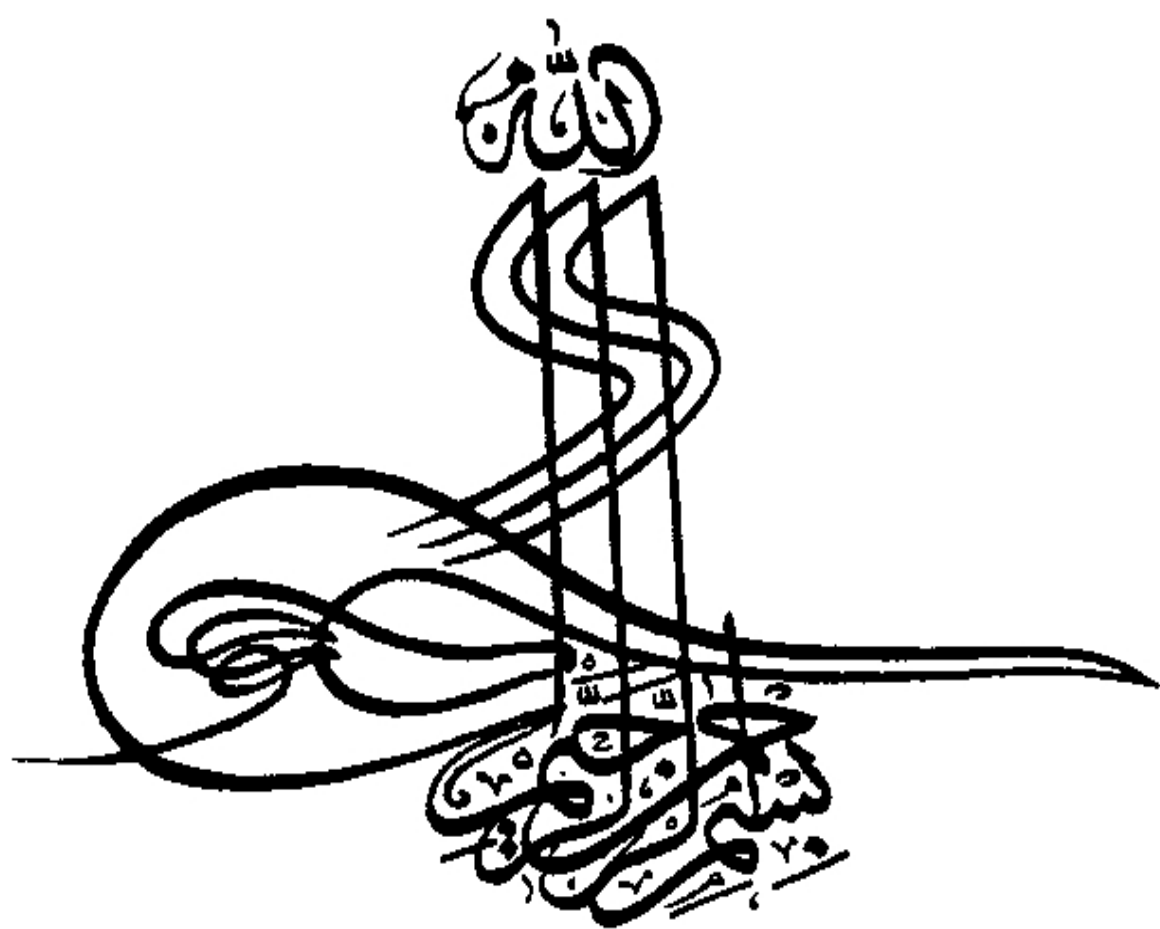
****Enseignants***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDIDACES

Je dédie ce travail à:

➤ *Mon père: Ahmed AADJOU:*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Que dieu vous garde parmi nous aussi longtemps que possible.

➤ *Ma mère: Fatima SIKHT*

*Vous m'avez appris à cultiver le courage et à toujours relever le défi.
J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes !*

Que vous en soyez récompensés.

➤ *A Mes chères sœurs Fatima, Afaf:*

*Merci pour votre soutien et vos prières! Aucun mot n'exprime
l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et
de réussite.*

➤ *A Mes frères et leurs petites familles :*

*Un profond respect et Un remerciement particulier et sincère pour
tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présents.*

*Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond
respect.*

➤ *A Mon oncle: Hossein AADJOU et sa famille :*

*Ce travail est le fruit de votre soutien permanent qui m'a été un
grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.*

➤ *A toute la famille AADJOU,*

➤ *A toute la famille SIKHT,*

➤ *A la famille ALAOUI, GUENNOUNI, SOUNNY*

➤ *À mes chères ami (e) et collègues*

*Najoua EL GUENNOUNI, Jaouad CHEFNAJ, mohammed
ACHIK, Hicham ZAKOUARI, Sanaa SOUNNY, Imane
BOUCHAMA, Sara MORCHIDE EL IDRISSI, Nadia EL
KASSOUANI*

Votre soutien constant m'a beaucoup aidé.

Restons amis.

*À tous mes camarades de la 24ème promotion de la pharmacie à
la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de
ce travail.*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury
Monsieur le professeur MIMOÛN ZOÛHDI
Professeur de Microbiologie.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos
qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre
compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous
vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame Saida TELLAL
Professeur de Biochimie
Chef du Service Instruction A l'HMIMV-RABAT.*

*Je suis particulièrement touchée par la confiance que vous avez
placée en moi, en me confiant ce travail et je vous remercie
énormément de m'avoir encadrée.*

*Vous m'avez toujours accueillie les bras ouverts au laboratoire
et je suis très heureuse de pouvoir vous exprimer ma profonde
gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés et l'oreille
attentive que vous m'avez accordée.*

*Pour tout ce que vous m'avez enseigné avec amour et passion,
veuillez recevoir, chère professeur, l'expression de ma profonde
considération. Que DIEU vous protège et protège votre famille,
et vous accorde santé, prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et Juge de thèse
Madame Sakina El HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous
avez accepté de juger notre travail, et très honoré par votre
présence parmi notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté
pour notre travail.*

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités
humaines. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et
respect.*

*Trouvez ici, le témoignage de notre profonde et sincère
gratitude.*

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Mohammed BOUI
Professeur de Dermatologie

Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez témoignée en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très grand
honneur.

Veillez agréer mon plus profond respect et ma sincère reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie

*C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail malgré vos multiples occupations.*

*Vos qualités scientifiques et humaines exigent respect et
admiration et me servent de modèle dans mon parcours au
quotidien.*

*Veuillez agréer, chère maître, l'expression de notre vive
reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse
considération.*

Liste des abréviations

AACR: American Association for Cancer Research

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALM : Acral Lentiginous Melanoma

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AOC: Albinismes Oculo Cutanés

ARN: Acide Ribonucléique

ASCO: American Society of Cancerology and Oncology

Bcl2: B-Cell CLL /lymphoma 2

CBC: Carcinome Basocellulaire

CD : Cellules Dendritiques

CDK4: Cyclin-Dependent Kinase 4

CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A

CLHP: Chromatographie Liquide Haute Performance

CRP: Protéine C Réactive

CSC: Cellules Souches Cancéreuses

CSPG4: Chondroitin Sulphate Proteoglycan 4

CTLA-4: Antigène 4 du lymphocyte Tcytotoxique

DBP: D binding protein

DHI: Dihydroxy Indole

DHICA: Dihydroxy Indole Carboxylic Acid

DOPA: Dihydroxyphénylalanine

DTIC: Diméthyl-triazéno-imidazole-carboxamide

EDN3: Endothéline 3

EDNRB: Endothelins-**B** Receptor

EGF: Epithelial Growth Factor

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase

FPS: Facteur de protection solaire

GS: Ganglion Sentinelle

GSH: Glutathion Sulfhydryl Hydroxylase

HAS: Haute Autorité de santé

HGF: Hepatocyte Growth Factor

HR: Hazard Ratio

HSP 105: Heat shock Protein-105

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule

IC95 : Intervalle de confiance à 95 %

IFN- α : InterFéroN- α

IgG: Immunoglobuline G

IL: Interleukine

INCa: Institut National du Cancer

IMP3: Insulin-like growth factor-II messenger RNA (mRNA)-binding protein-3

KIF20A: Kinesin family member 20A

LASA-P: Lipid-bound sialic acid

LDH: Lactate déshydrogénase

LMM: Lentigo Malignant Melanoma

MIA: Melanoma Inhibiting Activity

MM: Mélanome Malin

miRs: microARNs

MITF: Microphthalmia-associated transcription factor

MSH: Melanocytic Stimulating Hormone

MC1R: Melano Cortin 1 Receptor

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MEK: MAPK/ERK Kinase

mTOR: mammalian Target Of Rapamycine

MTIC: (5-[3-méthyltriazen-1-yl] imidazole-4-carboxamide)

NAGA: α -N-acétyl galactosaminidase

NM: Nodular Melanoma

NSE: Neuron Specific Enolas

PAX3: Paired box gene 3

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog

pTis: Pathologie Tumeur in Situ

RACK1: Receptor for Activated C Kinase

RGP: Radial Growth Phase

RR: Risque Relatif

RTK: Recepteur Tyrosine Kinase

SCF: Stem Cell Factor

5SCD: 5 Scysteinyldopa

SG: Survie Globale

SPP : Survie sans Progression

Sox10: Sry-like HMG box containing gene

SOR: Standards, Options et Recommandations

SSM: Superficial Spreading Melanoma

sVCAM-1: Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1

TA90: Tumor Associated Antigen 90

TDM: Tomodensitométrie

TEP: Tomographie par Emission de Positions

TGF beta: Transforming Growth Factor-beta

TIL: Tumor Infiltrating Lymphocytes

TNM: Tumor Node Metastase

TRP1 : Tyrosinases Related Proteins 1

UV: Ultraviolet

U-TAA: Urine Tumor-Associated Antigen

V600E : Valine en position 600 de la protéine BRAF

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VGP: Vertical Growth Phase

WS : Syndrome de Waardenburg

Liste des figures

FIGURE 1: STRUCTURE DE LA PEAU AVEC LES DIFFERENTES COUCHES ET UN AGRANDISSANT SUR LE DERME ET L'EPIDERME OU SONT LOCALISES LES MELANOCYTES .	3
FIGURE 2: LES MELANOCYTES DE LA PEAU	6
FIGURE 3: DETERMINATION GENETIQUE DE LA MELANOGENESE	7
FIGURE 4: VOIES DE SYNTHESE DES MELANINES	8
FIGURE 5: MODELE DE DEVELOPPEMENT LINEAIRE DU MELANOME	10
FIGURE 6: LES DIFFERENTS MODELES DE PROGRESSION DU MELANOME	12
FIGURE 7: SELECTION CLONALE ET THEORIE DES CELLULES SOUCHES CANCEREUSES	13
FIGURE 8: PRINCIPALES VOIES IMPLIQUEES DANS LE MELANOME	14
FIGURE 9: ABCDAIRE DU MELANOME	24
FIGURE 10: LE VILAIN PETIT CANARD	25
FIGURE 11: MELANOME SUPERFICIEL AVEC NODULE INFERIEUR	27
FIGURE 12: MELANOME DE DUBREUILH (CAS 1)	28
FIGURE 13: MELANOME DE DUBREUILH (CAS 2)	28
FIGURE 14: MELANOME ACROLENTIGINEUX	29
FIGURE 15: MELANOME NODULAIRE PIGMENTE	30
FIGURE 16: MELANOME NODULAIRE ACHROMIQUE ET ULCERE DE LOCALISATION PALMAIRE	30
FIGURE 17: KERATOSES SEBORRHEIQUES PROFUSES DU DOS	33
FIGURE 18: CARCINOME BASOCELLULAIRE	34
FIGURE 19: METASTASES CUTANEEES EN TRANSIT MULTIPLES DE MELANOME	35
FIGURE 20: INDICE DE BRESLOW	40

FIGURE 21: NIVEAUX D'INVASION DE CLARK	41
FIGURE 22: MELANOME PRIMAIRE	44
FIGURE 23: INJECTION DU PV-10 CHEZ DES SOURIS MODELES DE MELANOME	53
FIGURE 24: DUREE DE REPONSE ET SURVIE GLOBALE DE L'ETUDE	54
FIGURE 25 : PROTOCOLES DE VACCINATION PAR LES CD	56
FIGURE 26: LES DIFFERENTES FONCTIONS DE MITF	73
FIGURE 27: LES DIFFERENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES DU MELANOME MALIN	74
FIGURE 28: LA COURBE ROC DES DIFFERENTS MARQUEURS PLASMATIQUES POUR CONFIRMER LA PRESENCE DE METASTASES REGIONALES OU A DISTANCE	76
FIGURE 29: DISTRIBUTION CELLULAIRE DE RACK1 DANS LA PEAU ET LES PROLIFERATIONS MELANOCYTAIRES BENIGNES ET MALIGNES DE L'HOMME	79

Liste des tableaux

TABLEAU I: TYPE HISTOLOGIQUE DES CANCERS CUTANES COLLIGES DURANT 1971-1991 ET 1992-2010 AU SERVICE DE DERMATOLOGIE DE CASABLANCA	18
TABLEAU II: NOMBRE D'ETM ET TAUX D'INCIDENCE DES PRINCIPALES LOCALISATIONS DES TUMEURS MALIGNES - ANNEE 2011	19
TABLEAU III: RISQUE RELATIF D'AVOIR UN MELANOME EN FONCTION DU PHOTOTYPE CUTANE ET DE L'ETAT CUTANE	21
TABLEAU IV: REGLE ABCDE MODIFIEE	24
TABLEAU V : FORMES CLINIQUES DU NAEVUS PIGMENTAIRE	31
TABLEAU VI: RISQUE DE RECIDIVE ET RISQUE DE DECES A 5 ET 10 ANS	35
TABLEAU VII: CATEGORIE TNM POUR LE STAGING DU MELANOME CUTANE	37
TABLEAU VIII: CLASSIFICATION PAR STADE DU MELANOME CUTANE	38
TABLEAU IX: MELANOME, RAPPORT HISTOPATHOLOGIQUE SYNOPTIQUE	39
TABLEAU X: MARGES D'EXERESE RECOMMANDEES POUR LES MELANOMES	48
TABLEAU XI: TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES RECOMMANDES CONTRE LE MELANOME CUTANE METASTATIQUE	52
TABLEAU XII: AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DU VEMURAFENIB LORS DE TOXICITE	55
TABLEAU XIII: CORRELATIONS ENTRE S100B, MIA, LDH DANS LES STADES II ET III DU MELANOME MALIGNNE	68
TABLEAU XIV: LE TAUX PLASMATIQUE DES MARQUEURS DANS LES STADES DU MELANOME ..	75
TABLEAU XV: LES AVANTAGES DE L'UTILISATION DE LA P-PROTEASOME AVEC UN AUTRE MARQUEUR	77

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I: LE MELANOME CUTANE	2
I. LA PEAU ET LE CANCER DE LA PEAU	3
1. <i>Organisation de la peau</i>	3
1.1 L'hypoderme	4
1.2 Le derme.....	4
1.3 L'épiderme	4
2. <i>Physiopathologie du mélanome</i>	5
2.1 Développement normal des mélanocytes	5
2.2 Physiopathologie cellulaire	10
2.3 Physiopathologie moléculaire	14
3. <i>Mélanome cutané</i>	16
3.1 Epidémiologie	16
3.2 Facteurs de risques	21
3.3 Diagnostic.....	23
3.4 Evolution du mélanome	34
II. LE PRONOSTIC D'UN MELANOME ET PRINCIPALES EVOLUTIONS DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION PAR STADES	36
1. <i>Introduction</i>	36
2. <i>Facteurs pronostiques histopathologiques</i>	39
2.1 Epaisseur tumorale	39
2.2 Ulcération	40
2.3 Niveau d'invasion de Clark.....	41
2.4 Index mitotique	42
2.5 Satellites microscopiques	42
2.6 Régression	42
2.7 Infiltration lymphocytaire de la tumeur	42
2.8 Invasion lymphovasculaire, angiotropisme et lymphangiogenèse	43
2.9 Technique du ganglion sentinelle.....	44
3. <i>Critères cliniques</i>	45
CHAPITRE II: LE TRAITEMENT DU MELANOME	46
I. CHIRURGIE	47
II. RADIOThERAPIE	48
III. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU MELANOME METASTATIQUE.....	49
1. <i>LA CHIMIOThERAPIE</i>	49

1.1	Dacarbazine (Déticène®).....	49
1.2	Témozolomide (Témodal®).....	49
2.	<i>Immunothérapie</i>	50
2.1	Interféron alpha	50
2.2	Interleukine 2 (IL-2) (Proleukin®).....	51
2.3	Nouvelle immunothérapie	51
3.	<i>Thérapie ciblée</i>	53
3.1	Données cliniques	54
3.2	Effets indésirables	55
4.	<i>Thérapie cellulaire vaccinale</i>	56
5.	<i>Nouvelles avenues pharmacologiques</i>	57
IV.	PREVENTION DU MELANOME	58
1.	<i>Prévention primaire</i>	58
1.1	Objectif.....	58
1.2	Recommandations	58
2.	<i>Prévention secondaire</i>	59
2.1	Objectif.....	59
2.2	Recommandations	59
V.	SURVEILLANCE DU MELANOME	60
CHAPITRE III: LES MARQUEURS TUMORAUX DU MELANOME CUTANE		61
I.	INTRODUCTION.....	62
II.	LES MARQUEURS TUMORAUX	63
1.	<i>Les marqueurs sériques utilisés</i>	63
1.1	La PS100B.....	63
1.2	Melanoma Inhibitory Activity (MIA)	65
1.3	Lactate déshydrogénase (LDH).....	67
1.4	Comparaison entre les trois marqueurs	68
2.	<i>Autres marqueurs</i>	69
2.1	La 5-S-Cysteinyl-dopa (5-S-CD).....	69
2.2	Neurone specific-enolase (NSE)	69
2.3	Le Tumor-associated antigen 90 immune complex (TA90-IC)	69
2.4	Le Lipid-bound sialic acid (LASA-P)	70
2.5	La 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa)	70
2.6	La L-tyrosine	70
2.7	Molécules d'adhésion, cytokines et facteurs de croissance	71
2.8	YKL-40	72
2.9	Mitf ou (microphthalmia transcription factor)	72
2.10	Plasmatique protéasome (p-protéasome)	74

2.11 Receptor for Activated C Kinase (RACK1).....	77
III. LES TECHNIQUES D'ANALYSE PROTEOMIQUE	79
1. <i>Méthode d'analyse protéomique par électrophorèse dimensionnelle et spectrométrie de masse</i>	80
2. <i>Méthode d'analyse protéomique par puces à protéines</i>	81
IV. MARQUEURS PRONOSTIQUES DU MELANOME ET PROTEOMIQUE	81
CONCLUSION GENERALE	83
RESUME	85
ABSTRACT	85
ملخص	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	88

Introduction générale

Les mélanomes ne sont pas les cancers de la peau les plus fréquents, ils présentent moins de 10% des tumeurs cutanées (2 cas de mélanome cutané au Maroc selon le registre des cancers à Rabat en 2005) (1) mais ils sont de loin les plus mortels, étant responsables de 80% de la mortalité associée à ce type de cancer en 2011 en France. Contrairement aux cancers affectant d'autres organes, ces tumeurs sont directement observables dès le début de leur développement, apparaissant sous la forme d'une tache pigmentée à la surface de la peau. Une détection précoce est donc rendue possible par simple surveillance cutanée, pouvant être effectuée par le patient lui-même. Lorsqu'un mélanome est ainsi détecté à un stade peu avancé, il peut être traité par simple excision pratiquement et les risques de complications sont inférieurs à 1%. Le taux de survie à dix ans chute cependant à moins de 50% lorsqu'il pénètre profondément dans le derme. Cette forte mortalité combinée à une augmentation continue du taux d'incidence des mélanomes et du coût de leur prise en charge fait de leur dépistage précoce un problème majeur de santé publique à travers le monde. Ce dépistage est cependant rendu difficile par la présence de nævi, ou grains de beauté, pouvant ressembler fortement aux mélanomes.

L'objectif du présent travail est de faire le point sur le mélanome cutané, et de mettre en évidence l'apport des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique ainsi que de développer les aspects analytiques et cliniques des marqueurs biologiques de progression du mélanome.

Chapitre I: Le Mélanome Cutané

I. La peau et le cancer de la peau

1. Organisation de la peau

La peau est composée de trois couches tissulaires (**Figure 1**) d'origine embryonnaires différentes. C'est l'organe le plus lourd (3 à 4 Kg) et le plus étendu du corps humain (1,5 à 2 m²). Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions:

- Fonction de protection contre les différents types d'agression de notre environnement
- Fonction de barrière et d'échanges entre le milieu extérieur et intérieur;
- Fonction de thermorégulation;
- Fonction sensorielle (organe du toucher);
- Fonction métabolique (synthèse de la vitamine D, métabolisme lipidique).

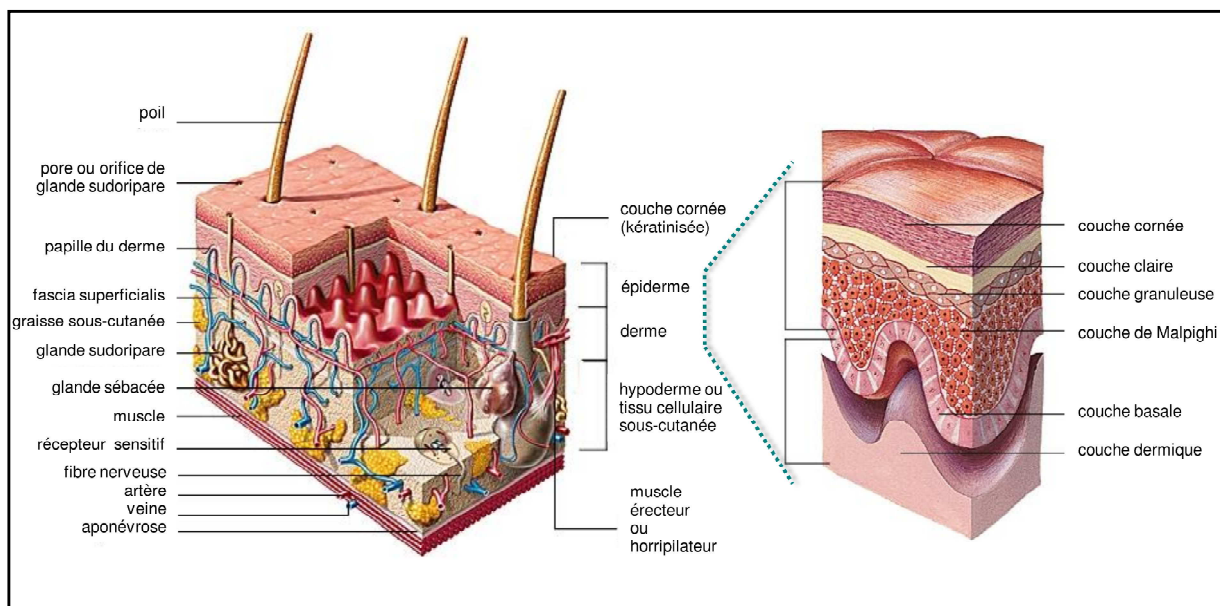


Figure 1 : Structure de la peau avec les différentes couches et un agrandissant sur le derme et l'épiderme où sont localisés les mélanocytes (2)

De la couche inférieure à la couche superficielle, la peau est constituée de l'hypoderme, du derme et de l'épiderme.

1.1 L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, l'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres de collagène (3). Il sert d'interface entre la peau et les structures mobiles sous-jacentes (muscles, tendons, ligaments,...) et protège l'organisme contre les chocs. Il permet également la régulation de la température corporelle en servant d'isolant thermique et de réserve énergétique et protège les organes des blessures (4).

1.2 Le derme

C'est un tissu conjonctivo-élastique constitué majoritairement de fibroblastes. C'est la couche la plus épaisse de la peau. Le derme contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles. C'est aussi au niveau du derme que se trouvent les glandes sébacées. Le derme assure à la fois la résistance et l'élasticité de la peau (5).

1.3 L'épiderme

C'est un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant auquel sont associés des annexes, follicules sébacés et glandes sudoripares. Il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Les autres cellules résidant dans l'épiderme sont les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

2. Physiopathologie du mélanome

2.1 Développement normal des mélanocytes

2.1.1 Introduction

Les mélanocytes sont des cellules pigmentées présentant un phénotype morphologique assez caractéristique avec des extensions dendritiques. Ils sont présents dans la peau et les follicules pileux mais se retrouvent également dans certains organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne et dans le système nerveux central (leptoméninges). Dans la peau, ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux (**Figure 2**). Les mélanocytes sont des cellules différenciées et spécialisées dans la production de la mélanine, un pigment qui intervient dans la protection contre les rayonnements ultraviolets. La mélanine s'accumule dans des vésicules appelées mélanosomes qui sont transférées aux kératinocytes par les extensions dendritiques (6). Les kératinocytes redistribuent ensuite ces vésicules dans les régions exposées au soleil pour protéger l'ADN des cellules de l'épiderme contre la capacité mutagène des rayonnements ultraviolets (7).

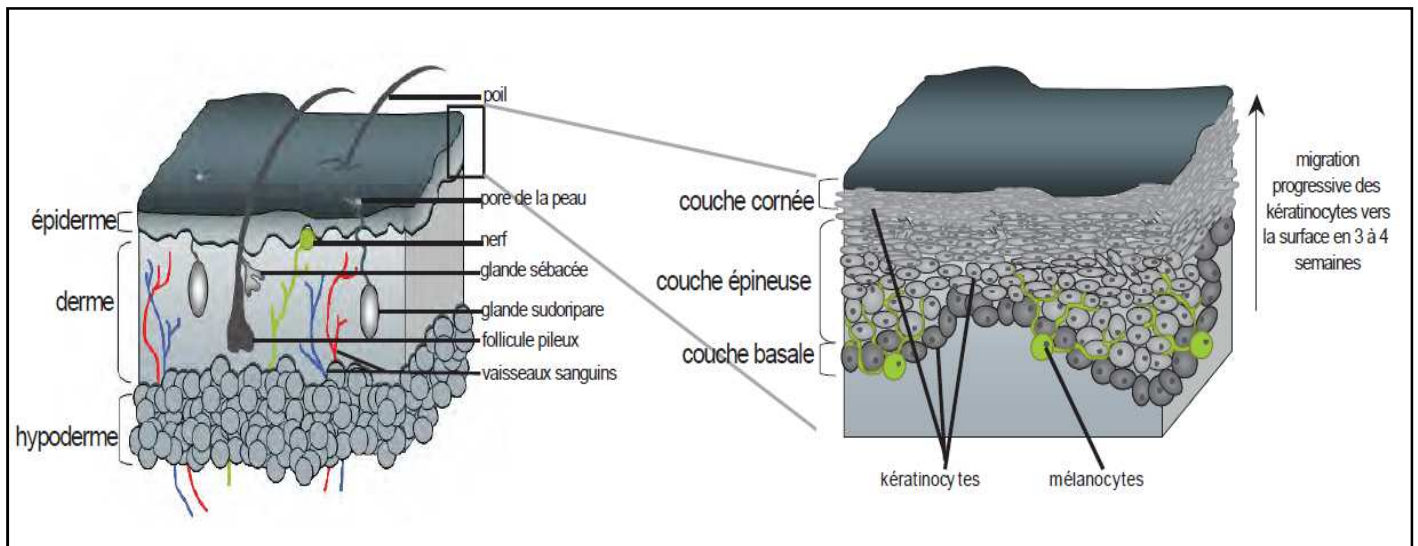


Figure 2: Les mélanocytes de la peau (8)

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

2.1.2 Mélanocyto-genèse

Les mélanocytes cutanés dérivent de la crête neurale (9), structure transitoire des embryons de vertébrés, qui apparaît à la jonction entre l'ectoderme et le tube neural. Les cellules de la crête neurale s'individualisent lors de la fermeture de la gouttière neurale pour ensuite migrer jusqu'à des sites précis où elles achèvent leur différenciation. Ainsi, au cours de l'embryogénèse, les cellules de la crête neurale, sous l'influence de multiples stimuli, sont à l'origine des mélanocytes fonctionnels (10).

Lors de l'embryogénèse, les mélanoblastes expriment une série de gènes de développement qui interviennent dans la survie des cellules du lignage mélanocytaire, dans une ou plusieurs étapes de leur développement (leur détermination, leur migration, leur prolifération) et enfin dans leur différenciation en mélanocytes. Parmi ces gènes, Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) est un facteur transcriptionnel qui active la

transcription de certaines protéines mélanocytaires dont les enzymes-clés de la mélanogenèse, tyrosinase et TRP1 et qui intervient dans la survie des mélanocytes par le biais de la régulation de Bcl2 (11). Le gène PAX3 joue également un rôle primordial dans la différenciation mélanocytaire (12, 13). Plus en aval dans cette cascade, le récepteur à la tyrosinase kinase situé à la surface des mélanocytes, appelé c-kit et son ligand, le stem cell factor (SCF) produit par les kératinocytes, sont également impliqués dans la prolifération et la survie des mélanoblastes (14). Enfin, le produit du gène SLUG (un facteur transcriptionnel exprimé par les cellules de la crête neurale, y compris par les mélanoblastes) (15) mais aussi le récepteur de l'endothéline B (EDNRB), et son ligand, l'endothéline 3 (EDN3), semblent également intervenir dans la différenciation et la survie mélanocytaire au cours de l'embryogenèse. Cliniquement, les mutations touchant les gènes codant pour ces protéines sont responsables du piébaldisme et des syndromes de Waardenburg WS (**Figure 3**).

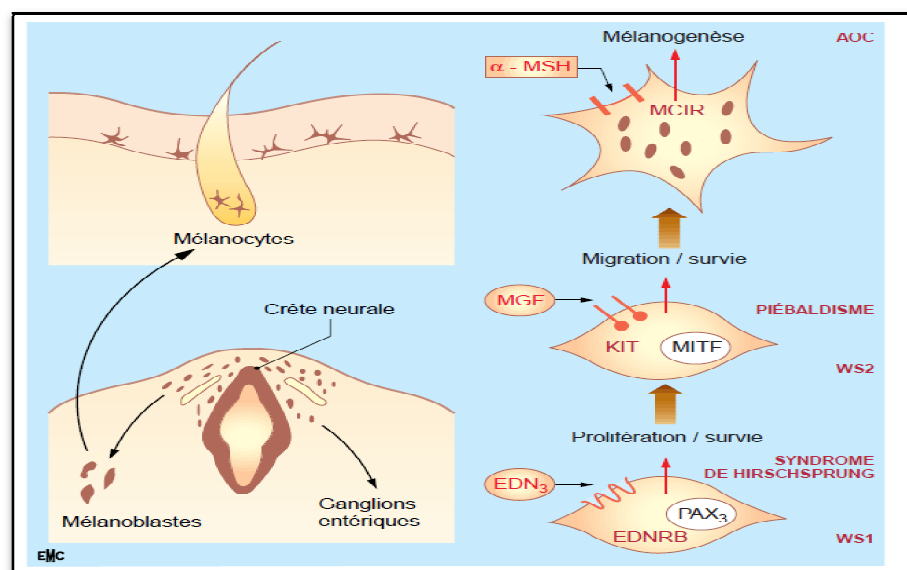


Figure 3: Détermination génétique de la mélanogenèse (16)

2.1.3 Mélanogénèse

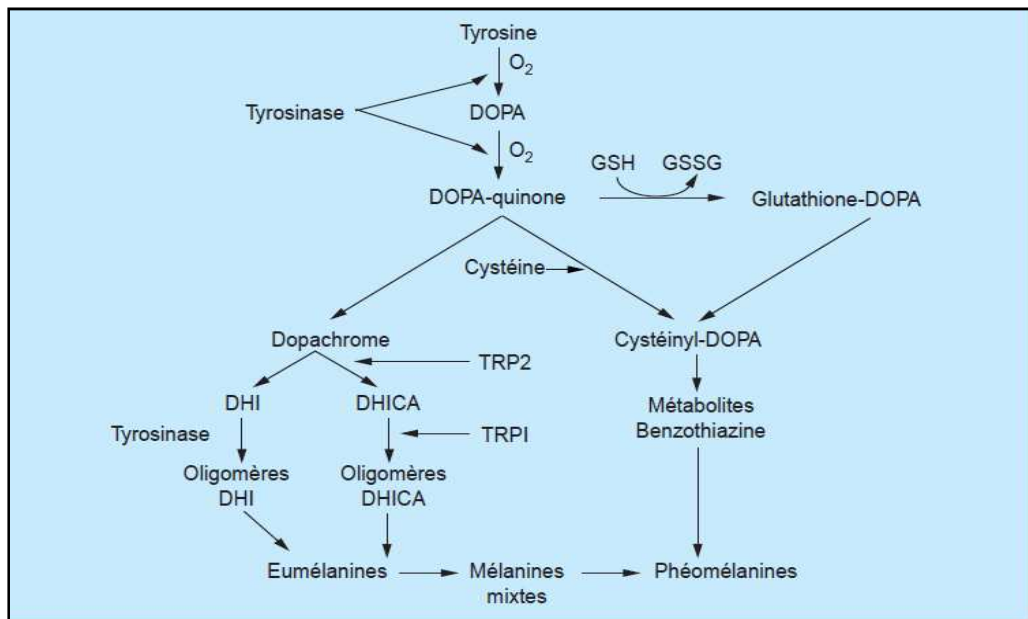


Figure 4: Voies de synthèse des mélanines (16)

a. Contrôle enzymatique de la mélanogénèse:

La fonction principale des mélanocytes différenciés est de produire les pigments mélaniques. Ce processus, appelé « mélanogénèse » met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des mélanines dans des organites spécialisés appelés les « mélanosomes » (17). Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la tyrosinase related protein TRP1 ou oxydase de l'acide dihydroxyindole carboxylique et la TRP2 ou DOPA chrome tautomérase (18, 19) (**Figure 4**). Elles possèdent environ 40% d'homologie dans leur séquence en acides aminés. Néanmoins, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (20).

b. Principaux types de mélanine:

Les mélanines produites sont classées en deux grands types, les eumélanines et les phaeomélanines (21):

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

c. Rôle physiologique des mélanines:

- Pigmentation constitutionnelle de la peau, des cheveux et des poils.
- Pigmentation facultative ou bronzage.
- Action photo protectrice.
- Le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans des processus immunitaires cutanés.

- En chélatant les agents toxiques (ce sont des agents chimiques et pharmacologiques qui s'accumulent dans les tissus contenant des mélanines), les mélanocytes pourraient avoir une fonction protectrice vis-à-vis des effets délétères de ces produits (22).

2.2 Physiopathologie cellulaire

2.2.1 Le modèle linéaire classique

Le développement d'un mélanome à partir de mélanocytes sains et la progression de la maladie peuvent se décomposer en plusieurs étapes successives représentées sur le schéma (**Figure 5**).

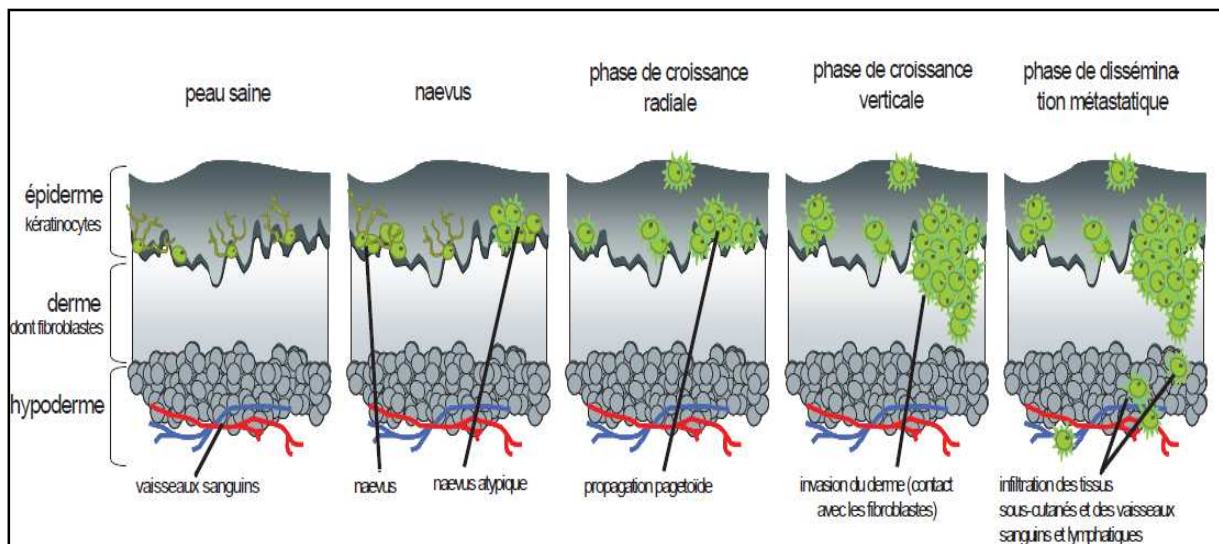


Figure 5: Modèle de développement linéaire du mélanome (23)

La première phase correspond au développement d'un naevus, puis s'en suit une phase de croissance radiale (RGP) et une phase de croissance verticale (VGP) avec une invasion du derme avant la dissémination métastatique.

La transformation des mélanocytes en mélanome se déroule en plusieurs étapes. Les premières, considérées comme bénignes, vont de la formation de naevus, ou grain de beauté, jusqu'au stade RGP (radial growth phase ou phase de

croissance horizontale). Dans les nævi, les mélanocytes sont regroupés les uns avec les autres et perdent tout contact avec les kératinocytes. Au stade RGP, ils se multiplient de manière horizontale, sans franchir la lame basale.

Le passage de la phase RGP à la phase VGP (vertical growth phase ou phase de croissance verticale) est extrêmement important car les cellules se multiplient très activement de manière verticale, en pénétrant de plus en plus profondément dans le derme.

La phase ultime de transformation est l'acquisition du pouvoir métastatique par les cellules malignes. Au cours de cette dernière phase, les cellules pénètrent dans la circulation sanguine et/ou lymphatique et colonisent de nouveaux tissus et organes (24).

Selon ce modèle de progression tumorale linéaire classiquement admis, toutes les cellules sont potentiellement tumorigènes et c'est l'instabilité génétique qui conditionne l'évolution de la maladie. Ce modèle se base en effet sur l'expansion clonale d'une population ayant acquis des propriétés particulières en terme de prolifération suite à des mutations génétiques (**Figure 6 à gauche**). Cette population d'abord homogène se diversifie ultérieurement toujours suite à des événements d'ordre génétique pour donner naissance à des sous-populations plus invasives.

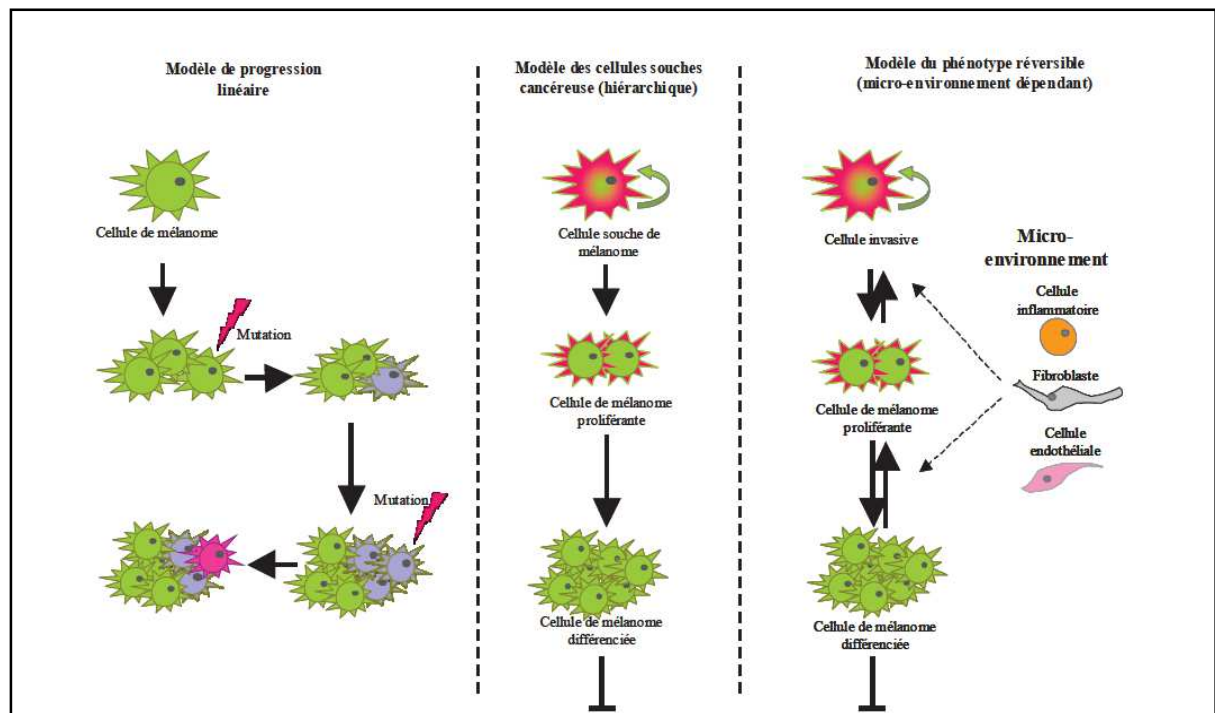


Figure 6: Les différents modèles de progression du mélanome (8)

2.2.2 Les cellules souches cancéreuses

La majorité des mélanomes, environ 60%, survient en peau saine et ne suivent pas ce modèle de progression linéaire. A l'inverse, seule une minorité des mélanomes est due à l'évolution d'un nævus (25, 26).

Cependant, depuis quelques années, une autre théorie a modifié notre vision du cancer (27). Cette théorie explique l'hétérogénéité observée dans les tumeurs comme le résultat d'un gradient de différenciation (**Figure 6 au centre**). Certaines cellules tumorales sont dites différenciées et expriment des marqueurs cellulaires et moléculaires associés à la différenciation, alors que d'autres cellules se trouvent par opposition à un stade immature et expriment des marqueurs spécifiques de ce stade. Ces dernières sont appelées cellules souches cancéreuses (CSC) et sont à la base de cette théorie (**Figure 7 B**).

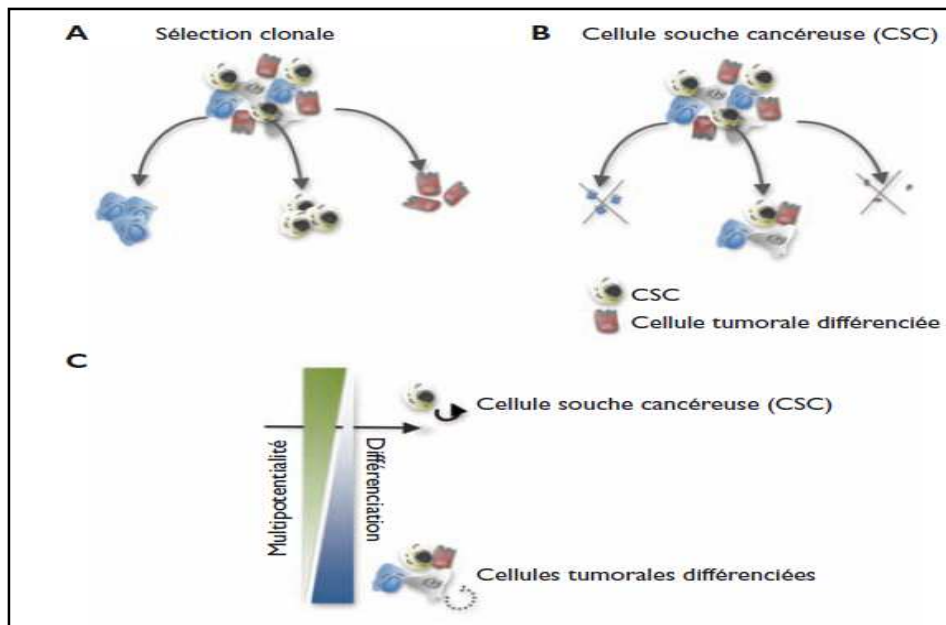


Figure 7: Sélection clonale et théorie des cellules souches cancéreuses (27)

En l'absence de consensus sur les caractéristiques attribuées aux cellules souches cancéreuses, une commission de l'AACR (American Association for Cancer Research) a proposé une définition unifiée de ce concept selon laquelle une cellule tumorale est définie comme souche cancéreuse lorsqu'elle répond à deux critères fondamentaux (**Figure 7 C**):

- Elle doit pouvoir reformer d'autres CSC lors du processus de division cellulaire « auto renouvellement ».
- Elle doit être capable de se différencier vers l'ensemble des composants cellulaires présents dans la tumeur/organe en question « multipotentialité ».

Ces deux propriétés sont aussi partagées par les cellules souches non tumorales. Un dernier modèle, Le modèle du phénotype réversible (**Figure 6 à droite**) propose une plasticité des phénotypes cellulaires en fonction des interactions

l'exon 15 et aboutit à la substitution de l'acide glutamique pour la valine en position 600 de la protéine BRAF (V600E) (34), et les 10% restants dans l'exon 11 (35). Cette mutation peut être détectée par séquençage direct du gène ou par PCR quantitative. Les mutations de RAS sont retrouvées dans 25% des mélanomes et rarement conjointement avec la mutation de BRAF.

Les deux mutations N-Ras et B-Raf sont généralement exclusives, suggérant une relation épistatique entre ces deux gènes (36, 37). L'activité enzymatique de B-Raf mutée est cinq cent fois supérieure à celle de B-Raf sauvage. Au niveau moléculaire, la mutation B-Raf induit la dégradation de la protéine Mitf dans des lignées de mélanocytes. De plus, la réexpression de Mitf dans des mélanocytes non transformés portant la mutation V600E de B-Raf inhibe la prolifération cellulaire (38).

2.3.2 La voie Wnt/ β -caténine

La voie Wnt/b-caténine est constitutivement active dans plus de 30 % des mélanomes, reflétée par la présence de b-caténine dans le noyau des cellules. Toutefois, la b-caténine n'est mutée que dans 3,3 % des mélanomes (41, 42). Ces résultats indiquent que des protéines de la voie Wnt/b-caténine, autres que la b-caténine, sont mutées et/ou dérégulées dans les mélanomes.

2.3.3 La voie PI3K/AKT

Le gène PTEN est un gène suppresseur de tumeur qui est muté dans 10-20% des mélanomes primaires souvent en association avec une mutation de BRAF (31). L'activation de la voie de signalisation AKT supprime l'apoptose et son inhibition pourrait avoir des implications thérapeutiques en association avec l'inhibition de la voie de signalisation MAPK (43).

3. Mélanome cutané

3.1 Epidémiologie

3.1.1 Incidence

Le mélanome est une tumeur qui affecte tous les âges. Il est néanmoins exceptionnel chez l'enfant avant la puberté (44).

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence double environ tous les 10 ans et continue d'augmenter de 5%/ans dans les pays à population blanche mais reste stable dans ceux à population noire. Evaluée à environ 10 à 15 nouveaux cas par an pour 100000 habitants dans les pays occidentaux, l'incidence passe aux alentours de 40 nouveaux cas par an pour 100000 habitants en Australie. Alors que les pays les plus proches de l'équateur sont les plus exposés aux ultraviolets (UV), il existe en Europe un gradient paradoxal sur l'incidence de survenue des mélanomes. Ils sont plus fréquents en Europe du Nord qu'en Europe du Sud. Ainsi, pour une incidence standardisée monde du mélanome dans l'Union européenne de 8,7/100 000, celles observées en Norvège, en Suède, au Danemark mais également en Suisse étaient de l'ordre de 15/100000. Inversement, celles des pays du sud et de l'est de l'Europe, Portugal, Grèce, Chypre, Bulgarie et Roumanie, étaient inférieures, de l'ordre de 4/100 000. L'origine de ce phénomène réside dans les expositions solaires répétées et brutales, à l'origine de brûlures et d'érythèmes cutanés, le plus fréquemment au cours des vacances des individus concernés (45-47).

Au Maroc, les études épidémiologiques portant sur les cancers cutanés sont rares. Dans son analyse de 57 340 cas de cancers, toutes localisations confondues, colligés de 1950 à 1980, Guerbaoui avait rapporté une fréquence de

18,3 % de cancers cutanés, les carcinomes cutanés représentant à eux seuls 16,1% de l'ensemble (48). Par ailleurs, une étude a eu lieu dans le service de dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca. Elle a inclus tous les cas de cancers cutanés hospitalisés ou consultant dans ce service durant la période allant de 1992 à 2010. Ainsi 939 cas de cancers cutanés ont été colligés. Ils concernaient 560 hommes (59,5 %) et 379 femmes (40,4 %), d'âge moyen 57,7 ans, les extrêmes allant de 18 mois à 100 ans. La nature histologique de ces 939 cancers cutanés est rapportée dans le **Tableau I**, de même que les formes anatomocliniques des 4316 cas de cancers cutanés colligés entre 1971 et 1991 dans le même service. Dans la période 1992-2010, les carcinomes cutanés représentaient 50,6 % des cancers contre 90 % pendant la période 1971-1991 ($p < 0,05$) et il y avait autant de carcinomes basocellulaires que spinocellulaires. Les lymphomes cutanés représentaient 18,6 % contre 1,5 % auparavant et les mélanomes 10,4 % contre 3,5 % (49).

Il est bien sûr impossible de tirer des conclusions sur l'épidémiologie générale des cancers cutanés au Maroc à partir de l'évolution du recrutement d'un seul centre. Il est probable que la diminution du nombre de cas pris en charge dans ce centre traduit surtout la diversification de l'offre de soins à Casablanca, avec la multiplication des services hospitaliers et des cabinets de dermatologie et de chirurgie traitant ces patients.

Tableau I: Type histologique des cancers cutanés colligés durant 1971-1991 et 1992-2010 au service de dermatologie de Casablanca (49)

	Période 1992-2010 (19 ans)	Période 1971-1991 (21 ans)	P
Carcinome basocellulaire	253 (26,9%)	2373 (58%)	<0,05
Carcinome spinocellulaire	223 (23, 7%)	1512 (32%)	<0,05
Lymphomes	175 (18,6%)	65 (1,5%)	<0,05
Mycosis fongoïde	116 (12,3%)	43 (0,9%)	<0,05
Autres lymphomes	59 (6,2%)	22 (0,05%)	<0,05
Mélanome	98 (10,4%)	151 (3,5%)	<0,05
Sarcomes	99 (10,5%)	172 (4%)	<0,05
Sarcome de Kaposi	66 (7%)	38 (0,8%)	<0,05
Autres sarcomes	33 (3,5%)	77 (1,7%)	<0,05
Métastases	28 (2,9%)	43 (1%)	<0,05
Tumeurs annexielles	10 (1%)	-	
Autres	53 (5%)	-	
Total	939	4316	

En France, le taux d'incidence observé en 2005 était de 8,5 pour 100 000 hommes et de 9,5 pour 100 000 femmes. Après extrapolation, les taux d'incidence (standardisé monde) en 2011 sont estimés à 9,7 pour 100 000 hommes et à 10,1 pour 100 000 femmes, ce qui correspond à 9 780 nouveaux cas, dont 52 % de femmes (50). D'après les chiffres de l'Assurance maladie (concernant environ 88 % de la population), 7 946 cas de mélanomes ont été pris en charge en 2011 (**Tableau II**) dans le cadre d'une affection de longue durée, soit une incidence brute de 13,6/100 000. Ces données sont à mettre en perspective avec le taux observé aux Etats-Unis, soit 16,3/100 000 et au Queensland en Australie, zone à la plus forte incidence au monde, où le taux moyen dans les années 80 dans la population à peau blanche d'origine principalement irlandaise ou britannique était de l'ordre de 56 / 100 000 chez l'homme et de 43/100000 chez la femme (47).

Selon l'Institut national français du cancer (INCa) en 2012, malgré toutes les campagnes de prévention, le mélanome est au 9e rang des cancers (2,7 % des nouveaux cancers diagnostiqués). Il est au 6e rang des cancers féminins (3,2 % des cancers incidents féminins) et au 8e rang des cancers masculins (2,3 % des cancers incidents masculins) (50).

Tableau II: Nombre d'ETM et taux d'incidence des principales localisations des tumeurs malignes - Année 2011 (154).

Tumeurs malignes	Nombre d'ETM	%	Taux d'incidence pour 100000 personnes protégées		Sexe ratio (H/F)
Sein (chez la femme) [C50]*	54 843	19.2	178.7	**	-
Prostate [C61]*	41 929	14.7	150.1	** *	-
Colon-rectum [C18 à C21]*	29 483	10.3	50.3		1.1
Trachée-bronches-poumon [C33, C34]*	24 479	8.6	41.7		2.3
Vessie [C67]*	13 216	4.6	22.5		4.1
Lèvre-cavité buccale-pharynx [C00 à C14]*	9 797	3.4	16.7		3.0
Lymphomes non hodgkinien [C82 à C85, C96]*	8 436	3.0	14.4		1.1
Rein et organes urinaires autres ou non précisés [C64 à C66, C68]*	8 383	2.9	14.3		1.7
Mélanome malin de la peau [C43]*	7 946	2.8	13.6		0.8
Leucémies [C91 à C95]*	7 553	2.6	12.9		1.2
Thyroïde [C73]*	6 768	2.4	11.5		0.3
Pancréas [C25]*	6 174	2.2	10.5		1.0
Corps de l'utérus et autres parties non précisées [C54, C55]*	5 306	1.9	17.3	**	-
Estomac [C16]*	4 330	1.5	7.4		1.5
Foie [C22]*	4 071	1.4	6.9		2.5
Ovaire [C56]*	4 022	1.4	13.1	**	-
Encéphale et autres parties du système nerveux central [C70 à C72]*	3 801	1.3	6.5		1.2
Œsophage [C15]*	3 621	1.3	6.2		3.6
Col de l'utérus [C53]*	3 363	1.2	11.0	**	-
Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes [C90]*	3 301	1.2	5.6		1.0

Larynx [C32]*	2 990	1.0	5.1		6.5
Testicule [C62]*	1 864	0.7	6.7	** *	-
Maladie de hodgkin [C81]*	1 806	0.6	3.1		1.2
Autres tumeurs	28 453	10.0	48.5		1.0
Total	285 935	100	487.7		

*Codes CIM-10, **Incidence pour 100 000 femmes, ***Incidence pour 100 000 hommes.

3.1.2 Mortalité

Toutes causes confondues, le mélanome est une des 40 premières causes de décès en Europe (38e) et la 23e cause en Australie sur 235 analysées dans une étude publiée par la revue The Lancet (51). En France, le mélanome a été à l'origine de 1 530 décès annuels moyens observés entre 2004 et 2008. On estime qu'en 2011 plus de 1 600 personnes sont décédées des suites de la maladie. Entre 1983 et 2007, tandis que la mortalité par cancer reculait, le taux standardisé monde de mortalité par mélanome a augmenté de 45 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes (47). Le mélanome est un des rares cancers avec un taux d'incidence plus élevé chez la femme que chez l'homme. Pourtant, le taux estimé de mortalité standardisé monde dans la population générale en 2011 en France est supérieur chez l'homme, soit 1,7/100 000 pour l'homme contre 1/100 000 pour la femme. On note que les plus forts taux de mortalité sont dans l'ouest de la France, particulièrement en Bretagne et dans les Pays-de-la-Loire (2 décès pour 100 000) (50).

Il faut retenir que la mortalité due aux mélanomes est une mortalité en partie évitable par la diminution de l'exposition aux facteurs de risques. A 5 ans du diagnostic, la survie globale relative tous stades confondus est de l'ordre de 83 à 90 % selon les sources (47).

3.2 Facteurs de risques

3.2.1 Facteurs de risque intrinsèques

a. Phototype:

Les personnes à peau claire, avec des yeux clairs, à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides (ou taches de rousseur qui sont des macules de couleur brun pâle) sont les plus sensibles au soleil (phototype I-II) et donc un risque relatif accru ($RR \geq 2$) de développer un mélanome (44, 45, 52) (**Tableau III**).

Tableau III: Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané (53)

Catégories	Comparaison	Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)	Nombre d'études
Densité des éphélides	-Haute versus basse	2,1 (1,8-2,4)	
Phototype cutané	-I versus IV -II versus IV -III versus IV	2,1 (1,8-2,6) 1,8 (1,4-2,4) 1,8 (1,2-2,6)	30
Couleur des yeux	-Verts versus bruns -Noisette versus bruns -Bleu versus bruns	1,6 (1,1-2,4) 1,5 (1,3-1,8) 1,5 (1,3-1,7)	37
Couleur des cheveux	-Roux versus bruns -Blond versus bruns -Châtain versus bruns	3,6 (2,6-5,4) 2,0 (1,4-2,7) 1,6 (1,1-2,3)	45
Couleur de la peau	-Clair versus foncés	2,1 (1,7-2,5)	30

b. Phénotype nævique:

Le « syndrome du nævus atypique » est une forme particulière défini par la présence en grand nombre de nævus ($N > 50$), souvent de grande taille ($> 6\text{mm}$ de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, polychromie), et

siégeant en peau non photo exposée (cuir chevelu, fesses et seins chez la femme) (54).

c. Antécédent familiaux:

Les formes familiales représentent 10% des mélanomes. Elles sont définies par la survenue d'au moins deux mélanomes sur trois générations d'une même famille. Cette hérédité est multigénique, les principaux gènes intervenants, identifiés aujourd'hui, étant CDKN2A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A) et CDK4 (Cyclin-Dependent Kinase 4) (44).

3.2.2 Facteurs exogènes et comportementaux

a. Soleil:

Il a été démontré par de nombreuses études épidémiologiques que l'exposition solaire représente le facteur de risque majeur de survenue d'un mélanome, même si la survenue de certains d'entre eux est inexplicable (mélanomes palmoplantaires ou muqueux notamment). Sachant que les kératinocytes dont l'ADN a accumulé des dommages photo-induits irréversibles sont éliminés par apoptose, alors que les mélanocytes par nature moins sensibles à l'apoptose UV-induite ne sont pas détruits et peuvent donc accumuler ultérieurement des mutations (44, 55-57).

b. Facteur hormonal:

Il a été démontré qu'il n'existe pas d'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de mélanome (58).

c. Etat immunitaire:

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés

(en attente de greffe rénale, traités par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques, atteints de maladie de Hodgkin). Ces malades doivent être régulièrement surveillés. Les troubles de la réparation de l'ADN, s'accompagnent d'un risque élevé, 1000 fois plus grand que dans la population normale, de développer un mélanome. Chez ces malades, la distribution topographique des mélanomes est différente de celle de la population générale, siégeant surtout dans les zones découvertes. Le rôle de l'exposition solaire est donc indiscutable dans l'induction de ces mélanomes (59).

3.3 Diagnostic

3.3.1 Diagnostic positif

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

a.Diagnostic clinique:

Le diagnostic clinique du mélanome est complexe puisqu'il est difficile, notamment aux stades les plus précoces, de le distinguer d'autres lésions pigmentées comme les nævus atypiques. Aucun critère discriminatif absolu n'existe et beaucoup de nævus dits atypiques ont des aspects assez proches des mélanomes débutants. Certaines règles diagnostiques ont été développées afin de faciliter le dépistage, les plus couramment utilisées étant l'algorithme «ABC» proposé par l'American Cancer Society, et la «7 points check list» utilisée au Royaume-Uni. Comme on admet aussi que les mélanomes croissent rapidement à la différence des lésions bénignes, la règle ABC (**Tableau IV**) a été complétée en rajoutant deux critères prenant en compte l'évolutivité de la lésion: D pour

augmentation de diamètre (diamètre supérieur ou égale à 6 mm) et E pour évolutivité (**Figure 9**). (60- 62).

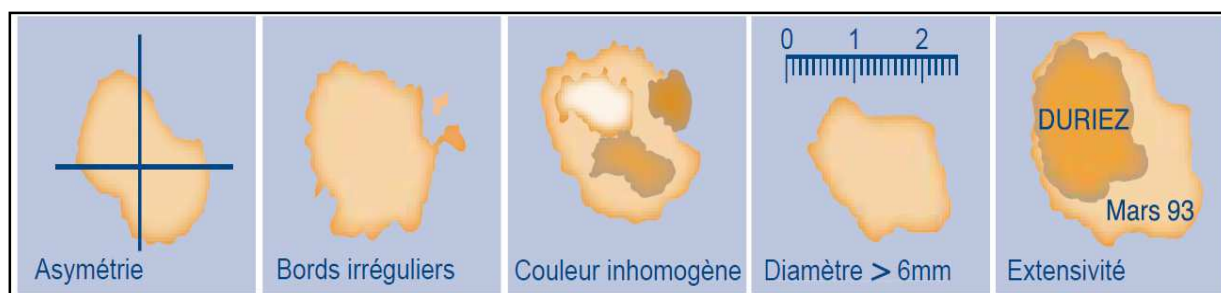


Figure 9: ABCDaire du mélanome (62)

Tableau IV: Règle ABCDE modifiée (62)

A	Asymétrie des contours	forme régulière symétrique
		
B	Bords irréguliers, souvent encochés ou polycycliques	Bord réguliers
		
C	Couleur inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)	
D	Diamètre supérieur à 6mm	
E	Evolutivité (extension en taille, en forme, en couleur, en relief)	

Un prurit ou un saignement au contact sont également possibles quand la tumeur progresse.

Une lésion atypique est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres «Vilain petit canard » (**Figure 10**) et doit attirer l'attention du clinicien. Ce signe du «Vilain petit canard » permet surtout d'éviter un certain nombre d'exérèses inutiles chez des sujets porteurs de nombreux nævus atypiques (55).

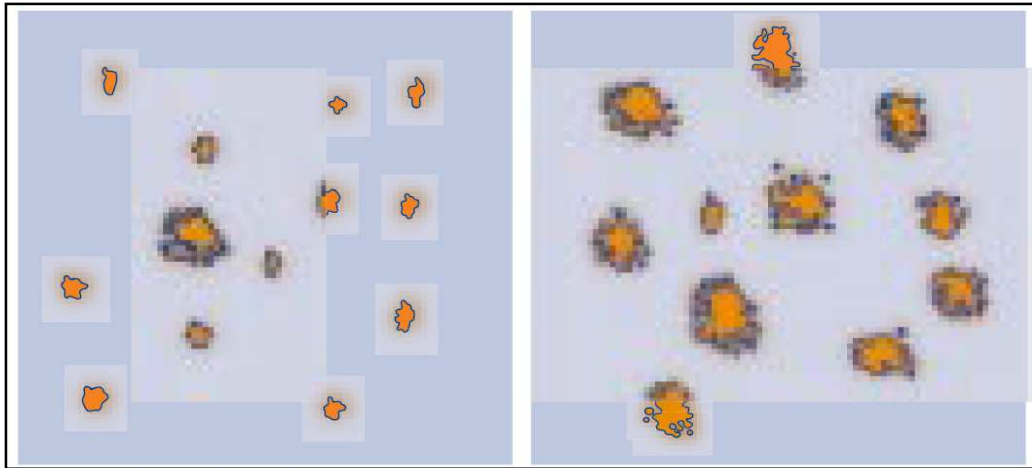


Figure 10: Le Vilain petit canard (62)

b. Evaluation dermatoscopique:

La dermatoscopie est une technique assez simple et d'un coût faible qui consiste à examiner la peau en épiluminescence avec une vue agrandie dix fois environ des lésions (63, 64). Les critères basés sur l'architecture et le type de réseau pigmentaire, sur la présence de signes d'inflammation ou de régression, et sur la présence d'agrégats de pigment ont conduit à une nouvelle sémiologie (65).

c. Diagnostic histologique:

L'histogenèse des mélanomes se déroule sur un mode biphasique. Dans une première phase, l'extension est « horizontale » intraépidermique, au-dessus de la membrane basale. Dans une seconde phase, l'extension est « verticale » avec

envahissement du derme superficiel (phase micro-invasive), puis du derme profond et de l'hypoderme (phase invasive). Le mélanome a donc en règle (44):

- Une composante intraépidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe ou des thèques disposées irrégulièrement le long de la basale, associée à un envahissement des couches superficielles de l'épiderme par des cellules tumorales migrant de façon isolée et anarchique ;
- Une composante dermique invasive parfois associée à une réaction inflammatoire.

L'examen histologique permet:

- D'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur;
- D'affirmer ensuite la malignité de la tumeur;
- De recueillir les paramètres histopronostiques fondamentaux : indice de Breslow et ulcération (**Voir la partie du pronostique**);
- De préciser le caractère complet ou non de l'exérèse.

3.3.2 Types cliniques du mélanome

On distingue classiquement quatre types de mélanomes cutanés (66):

a.Mélanome à extension superficielle (SSM):

Le SSM représente la forme la plus fréquente de mélanomes (60 à 70% des mélanomes) (44). Il est associé à des épisodes répétés de brûlures solaires le plus souvent survenues dès le jeune âge.

Il évolue en deux phases, une phase superficielle extensive durant environ 5ans puis une phase d'invasion en profondeur avec, cliniquement, apparition

d'un nodule cutané (**figure 11**) (62). Ce mélanome regroupe les critères «ABCDE » (67). Depuis les dernières années, des dermatologues australiens ont simplifié la détection de ce mélanome avec la règle « AC » : **A** pour Asymétrie et **C** pour couleurs (68).



Figure 11: Mélanome superficiel avec nodule inférieur (62)

b. Mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM):

Cette tumeur (10% à 15% des mélanomes) survient en général chez les personnes âgées (après 60 ans) à partir d'une mélanose, siégeant sur les zones photoexposées et principalement le visage ++ (tempe et front), dos des mains (44, 59, 65).

Le lentigo maligna (LM) correspond à une prolifération maligne lentigineuse, c'est-à-dire s'étendant en nappe dans la couche basale de l'épiderme. Cette prolifération peut devenir invasive en « plongeant » dans le derme le long des follicules pileux. On parle alors de LMM, ou « mélanome sur mélanose de Dubreuilh ». La progression de cette lésion est très lente, restant intraépithéliale pendant des années avant de devenir invasive (69). Cliniquement, il se présente en général comme une macule pigmentée, à la bordure et à la pigmentation irrégulière (**Figures 12 et 13**).



Figure 12: Mélanome de Dubreuilh (cas 1) (62)

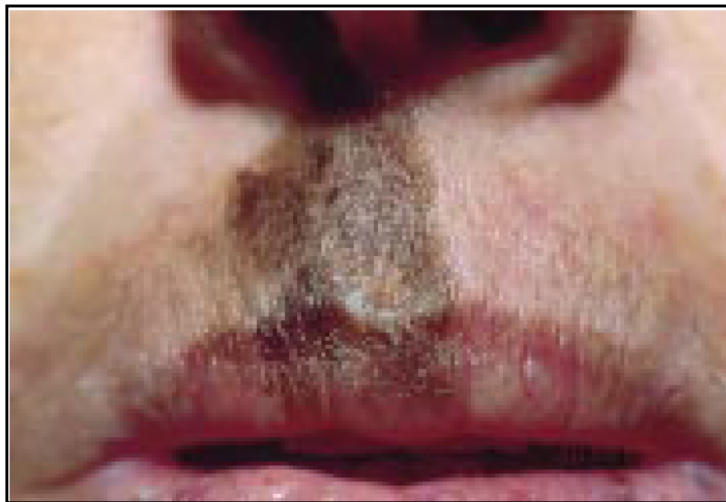


Figure 13: Mélanome de Dubreuilh (Cas 2) (62)

c. Mélanome lentigineux des extrémités (ALM):

Il représente 2 à 5 % des cas, siégeant en peau glabre (paumes, plantes, bords latéraux des doigts et des orteils, région sous-unguéale), et un fréquent retard au diagnostic explique son pronostic souvent grave. Au stade de début, il s'agit soit d'une tache pigmentée, plane, mal limitée (parfois prise pour un hématome), soit d'une lésion achromique rosée et ulcérée confondue initialement avec une infection (verruve, mycose) ou avec une plaie traumatique (écharde). L'aspect

anatomo-pathologique est caractérisé par une prolifération lentigineuse épidermique constituée de mélanocytes atypiques, associée à une élongation des papilles et une hyperacanthose (70).

Au niveau de l'ongle (**Figure 14**), le signe d'appel peut être une bande pigmentée allant de la matrice au bord libre, ou mélanonychie longitudinale. Cette bande peut révéler un mélanome de la matrice unguéale, mais aussi bien sûr une tumeur bénigne, un nævus ou un lentigo. Une biopsie de la matrice unguéale est nécessaire (65).



Figure 14: Mélanome acrolentigineux (62)

d. Mélanome nodulaire (NM):

Le NM (10% à 15% des mélanomes) est une tumeur agressive d'emblée, envahissant rapidement verticalement le derme et les ganglions lymphatiques, apparaissent le plus souvent en peau saine sous la forme d'un nodule pigmenté de quelques millimètres de diamètre arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène (**Figure 15**), mais qui peut parfois être achromique (5% des cas)

(**Figure 16**) (62, 65, 70). Sa croissance rapide peut donner une lésion polyploïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité (59).



Figure 15: Mélanome nodulaire pigmenté (44)



Figure 16: Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire (44)

3.3.3 Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels du mélanome varient selon la forme clinique du mélanome et selon sa localisation. Ils se posent avec des lésions pigmentées malignes ou bénignes, mélanocytaires ou non. Lorsque la lésion est

mélanocytaire, il convient de déterminer sa bénignité sur des critères cliniques, dermatoscopiques et, au moindre doute, histologiques.

a. Tumeurs mélanocytaires bénignes: Nævus

Le nævus pigmentaire est le plus fréquent des diagnostics différentiels à réaliser car il peut répondre aux critères des mélanomes débutants (ABC). Ce sont des lésions bénignes liées à la prolifération circonscrite de mélanocytes regroupés en thèques dans l'épiderme ou le derme, généralement à proximité de la jonction dermoépidermique (71- 73).

Il existe différentes variétés cliniques acquises, ou congénitales de nævi, de pronostics différents (**Tableau V**).

Tableau V : Formes cliniques du naevus pigmentaire et prise en charge (74,75)

Formes cliniques	Contexte	Particularités cliniques	Conduite à tenir
Nævus de Sutton	Enfant /adulte jeune	Halo de vitiligo	Pas d'exérèse systématique
Nævus atypique	Apparition vers 10 ans	Asymétrique, hétérochrome, grande taille, nombreux	Exérèse en cas de doute diagnostique ou en cas de modification : marge de 2 mm
Nævus de Spitz	Enfant, adulte jeune	Tête et cou Rose ou marron clair Apparition rapide	Exérèse complète Marge de 2 à 5 mm Recoupe si marge positive Surveillance postopératoire
Nævus spilus	Apparition dans l'enfance	Dos et membre Tache café au lait parsemée d'éléments maculeux plus foncés	Surveillance simple Exérèse en cas de modification
Nævus congénital géant	Présent à la naissance ou <2ans		Surveillance attentive Exérèse précoce Excision chirurgicale itérative Procédés de reconstruction divers

Nævus de Ota	Femme asiatique Dés la naissance (50% des cas)	Territoire V1/V2 bleuté	Surveillance Laser Q-switched
Nævus de Ito	Femme asiatique Dés la naissance	Moignon épaule, aire sus-claviculaire Bleuté	Surveillance Laser Q-switched
Tache mongoloïde	Enfant	Région sacrée Bleu gris Disparition progressive	Pas d'exérèse
Nævus bleu commun	Congénital ou acquis	Extrémités Bleuté, grisâtre En relief+	Pas de traitement si la lésion est stable chez un adulte Exérèse (emportant l'hypoderme) en cas de modification ou en cas d'apparition brutale de novo d'un nodule bleuté

b. Tumeurs non mélanocytaires:

Elles sont toutes caractérisées par une absence de réseau pigmentaire en dermoscopie. On distingue:

- **Les kératoses séborrhéiques:** ou verrues séborrhéiques. Ce sont des lésions en relief, comme posées sur la peau, d'aspect squamokératosique, de coloration brun-gris à noire, mates. Elles sont bénignes, très fréquente chez le sujet âgé, notamment sur le tronc et les zones séborrhéiques du visage (55), et se détachent facilement à l'aide d'une curette (**Figure 17**).



Figure 17: Kératoses séborrhéiques profuses du dos (45)

- ***Dermatofibrome pigmenté***: aussi appelé histiocytofibromes. C'est une tumeur bénigne d'origine conjonctive se présentant sous la forme d'une pastille de consistance dure. Habituellement sur les jambes en particulier chez la femme, elle peut prendre une teinte très foncée (76).
- ***Angiome thrombosé***: il constitue plutôt un diagnostic différentiel du mélanome nodulaire, et apparaît comme un nodule très noir, d'apparition rapide (77).
- ***Carcinome basocellulaire pigmenté (CBC)***: Ils siègent sur les zones photoexposées++ (le plus souvent sur le visage).

Il existe plusieurs formes cliniques : plan cicatriciel, superficiel, nodulaire, ulcérant, sclérodermiiforme. Toutes ces formes peuvent être pigmentées; on parle de carcinome basocellulaire pigmenté (ou tatoué) (**Figure 18**).



Figure 18: Carcinome basocellulaire (45)

Noter, sur la gauche de la photographie, la perle de grande taille avec télangiectasies

3.4 Evolution du mélanome

Le mélanome in situ (intra épidermique) a une guérison assurée par l'exérèse. En dehors de ce cas, le malade atteint de mélanome est exposé au risque de récurrence, de métastases locales « en transit » (**Figure 19**) ou régionales (ganglionnaires) et de métastases viscérales entraînant la mort après un délai médian de 6 à 12 mois. Ces modalités évolutives sont étroitement corrélées à l'indice de Breslow (44, 78). Les autres facteurs pronostiques (ulcération, index mitotique, atteinte éventuelle du ganglion sentinelle) permettent d'affiner ces évaluations (**Voir chapitre Pronostic**).



Figure 19: Métastases cutanées en transit multiples de mélanome (44)

Le **tableau VI** donne des indications statistiques sur le risque de récurrences et le risque d'évolution létale à 5 et 10 ans.

Tableau VI: Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans (à titre indicatif) (44)

	Risque de récurrence	Risque d'être décédé 5ans plus tard	Risque d'être décédé 10 ans plus tard
Mélanome primitif, après exérèse			
Intraépidermique	0%	-	-
Breslow : 0,20-0,75 mm	<10%	<5%	<5%
Breslow : 0,75-1,5 mm	20%	10%	15%
Breslow : 1,5-4 mm	40%	30%	40%
Breslow : > 4 mm	70%	40%	50%
Mélanome régional, après curage			
1 adénopathie +	70%	50%	>60%
>4 adénopathies +	>80%	>70%	>80%

II. Le pronostic d'un mélanome et principales évolutions de la nouvelle classification par stades

1. Introduction

A côté de l'épaisseur tumorale en mm (indice de Breslow), de nouveaux facteurs pronostiques ont été progressivement introduits dans la classification TNM (tumor, node, metastase) du mélanome depuis la sixième édition de « l'American joint committee on cancer » (AJCC) datant de 2002 puis dans la récente septième édition, entrée en vigueur au 1er janvier 2010 (79) (**Tableau VII**). Ces facteurs pronostiques ont été identifiés au moyen d'une analyse détaillée des bases de données de l'AJCC représentant environ 60 000 patients répartis dans dix-sept centres et couvrant une période de plus de vingt ans (80). A noter que la dernière classification de l'Union for international cancer control (UICC) s'est alignée sur celle de l'AJCC.

Les principaux changements introduits dans la 7ème édition sont énumérés ci-dessous (31):

1. Ajout de l'index mitotique (défini histologiquement par le nombre de mitoses par mm²) pour la classification des mélanomes de moins de 1 mm d'épaisseur (dans le groupe T1).
2. Abandon du niveau d'invasion de Clark dans la classification du groupe T1.
3. La détection des micrométastases dans les ganglions lymphatiques peut se faire au moyen de la coloration H&E standard mais aussi maintenant avec l'aide de l'immunohistochimie (IHC).
4. Le seuil de positivité des ganglions lymphatiques défini auparavant par une charge tumorale $\geq 0,2$ mm de diamètre a été abandonné. En effet, le

consensus actuel est qu'un volume tumoral plus petit est toujours cliniquement significatif. De ce fait, une seule cellule tumorale observée est désormais suffisante pour définir un stade III (**Tableau VIII**). Ces changements ont conduit plusieurs sociétés savantes, dont récemment l'European society of pathology, à proposer un rapport dermatopathologique synoptique incluant les facteurs pronostiques connus de façon systématique (81). Une démarche similaire a été faite dans le laboratoire de dermatologie du CHU (**Tableau IX**).

Tableau VII: Catégorie TNM pour le staging du mélanome cutané (American joint committee on cancer – AJCC, 7e édition, valable dès 1.1.2010) (31)

Classifi- cation	Epaisseur (mm)	Ulcération/mitoses
T		
Tis	Mélanome in situ	NA
T1	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm ² B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2	A: sans ulcération B: avec ulcération
T3	2,01-4	A: sans ulcération B: avec ulcération
T4	> 4	A: sans ulcération B: avec ulcération
N	Nombre de ganglions métastatiques	Charge métastatique ganglionnaire
N0	0	NA
N1	1	A: micrométastase* B: macrométastase**
N2	2-3	A: micrométastase* B: macrométastase** C: métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques
N3	≥ 4 ganglions lymphatiques métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions lymphatiques métastatiques	

Tableau VIII: Classification par stade du mélanome cutané (American joint committee on cancer – AJCC, 7e édition, valable dès 1.1.2010) (31)

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Tout T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1
* Défini cliniquement et radiologiquement. ** Défini après la pathologie du ganglion sentinelle ou du curage ganglionnaire.							
M	Site		LDH sérique				
M0	Pas de métastase à distance		NA				
M1a	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion		Normal				
M1b	Métastases pulmonaires		Normal				
M1c	• Toute autre métastase viscérale • Toutes métastases à distance		Normal				
			Elevé				
NA: non applicable; LDH: lactate déshydrogénase; TNM: tumor, node, metastase. * Les micrométastases sont diagnostiquées avec la technique du ganglion sentinelle. ** Les macrométastases sont définies comme ganglions métastatiques cliniquement décelables et confirmés histologiquement.							

Tableau IX: Mélanome, rapport histopathologique synoptique (31)

Description macroscopique
• Dimensions du spécimen X X mm • Dimensions de la lésion X mm • Pigmentation homogène/hétérogène • Bords réguliers/irréguliers • Nodule présent (... X ... X ... mm)/absent • Distance de la tranche de section chirurgicale la plus proche en mm
Description microscopique
• Epaisseur (Breslow) mm • Ulcération présente (diamètre max ... mm)/absente • Niveau de Clark • Index mitotique...../mm² • Régression présente/absente partielle (< 75%) diffuse (> 75%) • Phase de croissance horizontale/verticale • Satellite(s) microscopique(s) présent(s)/absent(s) • Invasion lymphovasculaire présente/absente • Angiotropisme oui/non • Neurotropisme oui/non • Infiltrat inflammatoire densité//répartition focale/diffuse • Immunohistochimie > ou < à 50% marquée au S100/HMB-45/Melan-A/MIB1 • Tranches de section latérales et/ou profonde atteinte(s)/non atteinte(s)
Diagnostic anatomopathologique
• Mélanome de types SSM, LMM, ALM ou NM • Staging pT__ (selon 7^e édition American joint committee on cancer – AJCC 2010)

En résumé, il existe deux catégories de paramètres à valeur pronostique qu'on va étudier, histopathologiques et cliniques chez des populations atteintes de mélanome cutané (91).

2. Facteurs pronostiques histopathologiques

2.1 Epaisseur tumorale

L'épaisseur tumorale ou « indice de Breslow » (**Figure 20**) est le principale critère pronostique avec une corrélation presque linéaire entre épaisseur et

mortalité (44). Elle est mesurée objectivement en utilisant un micromètre depuis le sommet de la couche granuleuse jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde en évitant de mesurer au niveau des annexes (31). C'est un facteur important dont on tiendra compte pour le choix du traitement ainsi que pour la surveillance après le traitement (82).

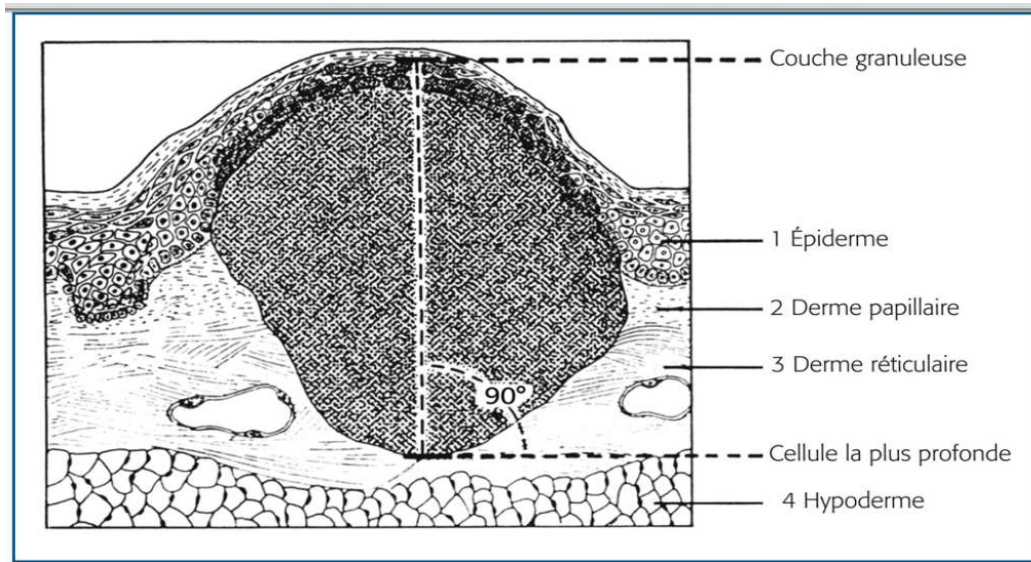


Figure 20: Indice de Breslow (44)

2.2 Ulcération

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative importante quelle que soit l'épaisseur de la tumeur. Ce phénomène apparaît être un facteur pronostique indépendant. L'ulcération et l'épaisseur de Breslow semblent être les paramètres histopathologiques les plus intéressants (59).

2.3 Niveau d'invasion de Clark

L'indice de Clark correspond au niveau d'infiltration de la lésion en profondeur dans les différentes « couches de la peau » (**Figure 21**). Il s'échelonne de I à V :

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

Plus l'indice de Clark est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Il est peu utilisé aujourd'hui car sa valeur pronostique est plus faible que l'indice de Breslow.

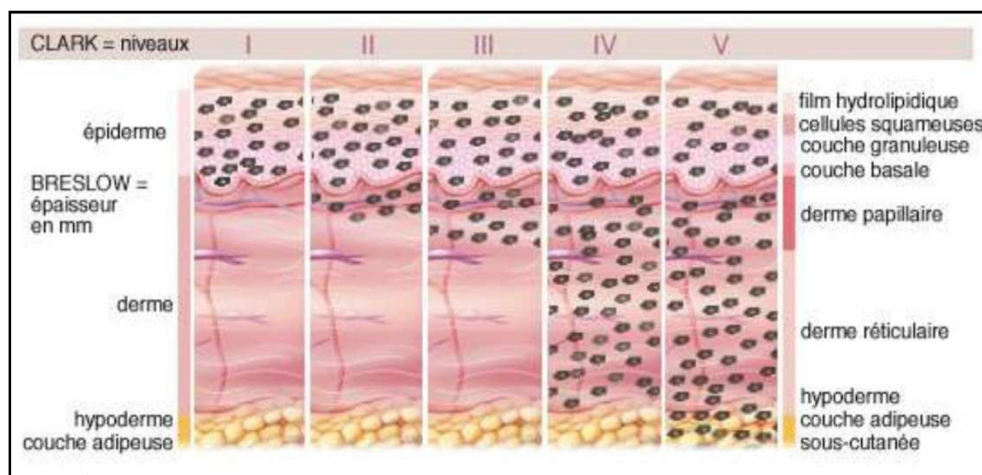


Figure 21: Niveaux d'invasion de Clark (83)

2.4 Index mitotique

L'index mitotique (mitose(s)/mm²), mesuré au niveau de la tumeur primaire, a été identifié comme un facteur pronostique puissant et indépendant de la survie, en particulier pour les mélanomes de moins de 1 mm d'épaisseur et ce déjà à partir de seulement 1 mitose par mm². Il s'agit du deuxième plus puissant facteur pronostique de la survie après l'épaisseur tumorale chez les patients avec un mélanome cliniquement localisé (stades I et II) (80).

2.5 Satellites microscopiques

Les satellites microscopiques sont assez rarement observés et sont définis comme des nids tumoraux de 0,05 mm de diamètre, situés dans le derme réticulaire, le tissu adipeux ou les vaisseaux et séparés de la tumeur invasive principale par du tissu normal. Ils sont associés à un risque augmenté de récidives régionales et seraient également un facteur indépendant péjoratif de la survie (84).

2.6 Régression

Elle est définie par l'absence focale de tumeur aux niveaux épidermique et dermique flanquée sur l'un ou les deux côtés par la présence de tumeur intraépidermique et/ou dermique. Cette zone est marquée par un épiderme aminci, une fibroplasie, une inflammation chronique et des télangiectasies. Il s'agit d'un facteur pronostique péjoratif controversé (31).

2.7 Infiltration lymphocytaire de la tumeur

L'infiltrat lymphocytaire à l'intérieur du compartiment tumoral est analysé et catégorisé en trois groupes en fonction de la topographie et de la quantité de

l'infiltrat. Il s'agit du concept de tumor infiltrating lymphocytes, «TIL» qui reflète la réponse immune de l'hôte (85).

2.8 Invasion lymphovasculaire, angiotropisme et lymphangiogenèse

L'invasion lymphovasculaire est définie par l'invasion des parois des vaisseaux et/ou des lymphatiques par les cellules tumorales (86). L'angiotropisme est défini comme la migration de cellules tumorales le long des vaisseaux sanguins et a été proposé comme une voie de métastatisation et pourrait être un facteur pronostique important (87). La lymphangiogenèse tumorale ou prolifération de lymphatiques est un phénomène qui est associé au risque de métastase dans le ganglion sentinelle et à la progression tumorale (88, 89) (**Figure 22**).



Figure 22: Mélanome primaire (31)

1. Mélanome de type SSM présentant les anomalies caractéristiques de la règle ABCD (A : asymétrie, B : bords, C : coloration, D : dynamique).
2. et 4. Invasion vasculaire d'une artériole de petit calibre par des cellules tumorales isolées (flèches) en hematoxylin/éosine et en immunohistochimie (Melan-A), grossissement 400 x.
3. Lymphangiogenèse (prolifération de vaisseaux lymphatiques) sur les bords de la tumeur démontrée en immunohistochimie avec l'anticorps anti-podoplanine (D2-40), grossissement 200 x.

2.9 Technique du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle (SNB) est utilisée depuis deux décennies pour le staging du mélanome et pour identifier les patients devant bénéficier d'un curage ganglionnaire. Le statut histologique du ganglion sentinelle est un puissant facteur pronostique de la survie globale (90). Le résultat de cet examen histologique à la recherche de micrométastases infracliniques du premier

ganglion-relais dit « ganglion sentinelle » identifié par des méthodes scintigraphique et/ou colorimétrique est un marqueur pronostique indépendant de grande valeur (44).

3. Critères cliniques

Le sexe, l'âge et le site de la lésion sont retenus dans de nombreuses analyses multifactorielles comme facteurs pronostiques indépendants. Cependant, ces critères ont des interrelations complexes et leur valeur pronostique paraît faible après prise en compte de l'indice de Breslow (91).

Chapitre II: Le traitement du Mélanome

I. Chirurgie

Le premier traitement suite au diagnostic est l'exérèse chirurgicale. Elle permet également de confirmer le diagnostic de mélanome, de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser d'autres facteurs histopronostiques tels que le caractère ulcéré et l'index mitotique. Cette étape conditionne les marges d'exérèse réalisées.

Les marges d'exérèse recommandées sont adaptées à l'épaisseur de la tumeur déterminée par le Breslow (**Tableau X**) et varient de 0,5 à 3 cm maximum. 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 (39). Elles sont d'ailleurs dans plusieurs autres recommandations internationales de 2cm maximum (40). Pour les mélanomes très épais (> 4mm), aucune étude n'a été spécifiquement réalisée à propos des marges. Le pronostic y est plus général que locorégional et aucun argument ne plaide en faveur de marges extensives, sources de séquelles fonctionnelles (92).

L'exérèse en profondeur, non spécifiée dans les standards options et recommandations 'SOR' 2005, est réalisée selon la localisation, jusqu'à l'aponévrose musculaire ou la structure sous-jacente sans l'inclure.

Après exérèse, il est préférable autant que possible de privilégier une technique de reconstruction modifiant peu ou pas les repères anatomiques, afin de faciliter la surveillance. L'exérèse suture fusiforme, lorsqu'elle est possible, ou la greffe de peau totale (zones peu donneuses, membres, extrémités) sont choisies en priorité (92).

Tableau X: Marges d'exérèse recommandées pour les mélanomes (standards, options, et recommandations "SOR") (93)

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse
Mélanome in situ (pTis)	0,5 cm
≤ 1 mm (pT1)	1 cm
1,01–2 mm (pT2)	1 à 2 cm
2,01–4 mm (pT3)	2 cm
> 4 mm (pT4)	2 à 3 cm
Mélanome de Dubreuilh	1 cm (ou 0,5 cm si contrôle strict des berges)

pTis: pathologie Tumeur in situ.

Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à enlever la tumeur et il n'y a ni métastases ni récurrences. Pour les cas métastatiques par contre, la survie du patient est beaucoup plus faible (15% à 2 ans et 5% à plus de 5 ans) (94).

De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients atteints de mélanome métastatique. Actuellement, plusieurs traitements sont effectués mais ils permettent essentiellement de retarder les récurrences ou de diminuer les souffrances des patients : la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie.

II. Radiothérapie

La radiothérapie est relativement peu utilisée dans le cas du mélanome. Les radiations visent en général à soulager les souffrances dues à des métastases osseuses venant comprimer la moelle épinière, on parle alors de radiothérapie palliative (95- 97).

Cependant, elle est aussi utilisée en cas de tumeurs non opérables qui ont métastasé dans le cerveau. Si les métastases sont de taille réduite, la radiothérapie peut être très efficace pour les détruire. Mais si les métastases sont trop grosses ou trop nombreuses, la radiothérapie sert uniquement à freiner la maladie et à améliorer la qualité de vie du patient (55, 98, 99).

III. Traitement pharmacologique du mélanome métastatique

1. La chimiothérapie

Au fil des dernières décennies, différents régimes de chimiothérapie ont été utilisés. Plusieurs antinéoplasiques ont été étudiés, parfois en monothérapie, parfois en combinaison. La dacarbazine et son pro-médicament, le témozolomide, sont sans contredit les plus largement employés. On considère que la dacarbazine est la chimiothérapie la plus efficace contre le mélanome métastatique (100).

1.1 Dacarbazine (Déticène®)

La dacarbazine (ou DTIC pour diméthyl-triazéno-imidazole-carboxamide) est un agent anticancéreux utilisé dans le traitement de divers cancers, dont le mélanome métastatique. Elle est normalement administrée par injection ou par perfusion intraveineuse sous la supervision immédiate d'un médecin ou d'une infirmière (155).

1.2 Témzolomide (Témodal®)

Le Témzolomide est un pro-médicament qui subit une transformation en MTIC (5-[3-méthyltriazén-1-yl] imidazole-4-carboxamide), le métabolite actif de la dacarbazine. Mais contrairement à la dacarbazine, le témozolomide traverse la barrière hématoencéphalique et peut potentiellement agir contre les

métastases cérébrales. Malgré cela, les deux études cliniques qui l'ont comparé à la dacarbazine ne sont pas parvenues à démontrer une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale (100).

2. Immunothérapie

L'immunothérapie pour le traitement du cancer représente la plus grande avancée scientifique de 2013 selon le palmarès annuel de la revue américaine Science. Elle constitue une manière totalement différente de traiter le cancer en ciblant le système immunitaire, et non la tumeur elle-même. Elle agit sur le système immunitaire, dont notamment les lymphocytes T, pour qu'ils s'attaquent aux tumeurs (101).

2.1 Interféron alpha

L'immunothérapie avec de l'interféron- α (IFN- α) est proposée aux patients en complément de la chirurgie lorsque la tumeur dépasse 1,5 mm d'épaisseur, ou en cas d'envahissement du ganglion sentinelle (99,102).

Les deux schémas thérapeutiques validés et ayant une AMM sont les suivants (103):

- Interféron alpha-2b (Introna®) à hautes doses pour les mélanomes avec envahissement ganglionnaire microscopique ou macroscopique : phase d'induction par 20 millions d'unités/m² par jour, en intraveineux, 5 jours/7 pendant 1 mois, suivie d'une phase d'entretien par 10 millions d'unités/m² en sous-cutané, 3 fois par semaine pendant 11 mois;
- Interféron alpha-2a (Roféron®) pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm : 3 millions d'unités, 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 18 mois.

2.2 Interleukine 2 (IL-2) (Proleukin®)

L'administration de l'interleukine-2 (**Annexe 2**) a permis de démontrer pour la toute première fois qu'une manœuvre purement immunologique peut entraîner la régression d'un cancer métastatique. Au Canada, l'aldesleukine, un analogue de l'interleukine-2 humaine, est indiquée officiellement pour le traitement du mélanome malin métastatique de l'adulte (100).

2.3 Nouvelle immunothérapie

2.3.1 Ipilimumab (YERVOY®)

a. Description:

YERVOY est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie à l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA-4) et le bloque. L'Ipilimumab est une immunoglobuline de type IgG1 kappa d'un poids moléculaire d'environ 148 kDa. La molécule est produite par culture cellulaire de mammifère (ovaire de hamster chinois) (104, 157).

b. Indications et usage clinique:

Ipilimumab est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients qui n'ont pas répondu ou qui présentent une intolérance à d'autres traitements systémiques ayant été administrés contre la maladie au stade avancé (104). Il s'administre à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse de 90 minutes (**Tableau XI**), toutes les trois semaines, pour un total de quatre doses (100,105).

Tableau XI: Traitements pharmacologiques recommandés contre le mélanome cutané métastatique (100)

Médicaments	Posologie
Traitements à privilégier	
Participer à une étude clinique	Traitement selon le projet de recherche
Vémurafénib	960 mg par voie orale 2 fois par jour
Ipilimumab	3 mg/kg IV en 90 minutes toutes les 3 semaines, 4 doses
Interleukine-2 haute dose	600 000 UI/kg IV en 15 minutes toutes les 8 heures (maximum 14doses) suivi d'un repos de 9 jours. Reprendre ensuite une autre série de 14 doses. Pause thérapeutique de 7 semaines durant laquelle la réponse est évaluée En cas de réponse, possibilité de répéter le traitement
Autres solutions	
Dacarbazine	200 mg/m ² IV x 4-5 jours toutes les 3 à 4 semaines ou 800-1000 mg/m ² IV toutes les 3 à 4 semaines
Témozolomide	200 mg/m ² par voie orale 1 fois par jour x 5 jours, répéter toutes les 4 semaines
Paclitaxel	Plusieurs doses étudiées. Un des régimes suggérés : Paclitaxel 80 mg/m ² IV les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours)
Paclitaxel/carboplatine	100 mg/m ² IV+ Carboplatine AUC = 2 IV les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours) ou Paclitaxel 225 mg/m ² IV + Carboplatine AUC = 6 IV le jour 1 (cycle de 21 jours)
Combinaison : dacarbazine ou témozolomide+ cisplatine+ vinblastine± interleukine 2 ou Interféron alpha	Note : plusieurs combinaisons ont été étudiées. Cependant, l'administration de ce type de traitement est extrêmement complexe et associé à un lourd fardeau d'effets indésirables.

AUC : aire sous la courbe; IV : intraveineux; m² : mètres carrés; mg : milligramme; kg : kilogramme; UI : unité internationale; X : pendant

2.3.2 Injection unique de PV-10

C'est une nouvelle option d'immunothérapie, présentée par l'équipe du Moffitt Cancer Center. Une injection unique d'un produit appelé PV-10 et qui n'est autre qu'une solution colorante pourrait, selon cette étude publiée dans la

revue PLoS ONE, « révolutionner » le traitement du mélanome (**Figure 23**) (106).

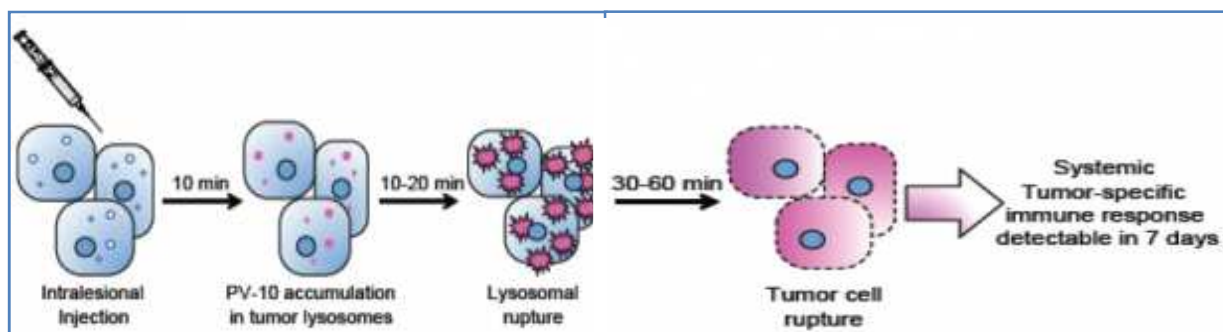


Figure 23: Injection du PV-10 chez des souris modèles de mélanome (106)

Le Pr Shari Pilon-Thomas, membre du Programme d'immunologie du Moffitt, parle d'espoir pour les patients atteints de mélanome, en démontrant l'efficacité de ce produit injectable PV-10, *en injection unique*, chez des souris modèles de mélanome. Il fait état d'une réduction significative des lésions cancéreuses de la peau et des métastases aux poumons.

3. Thérapie ciblée

La stratégie des thérapies ciblées est de plus en plus explorée dans de nombreux cancers. Il s'agit de cibler spécifiquement des protéines ou des voies de signalisation connues pour être mutées et/ou dérégulées dans un cancer donné et ainsi épargner les cellules saines de l'organisme.

Dans le cas du mélanome, la mutation activatrice de la kinase BRAF en position 600 (BRAF V600E) est présente dans plus de 60% des cas, ce qui en fait une cible privilégiée de Vémurafenib (PLX-4032/RG7204) qui est la première molécule spécifique de cette mutation (23, 107, 108).

3.1 Données cliniques

Une étude de phase 3 (BRIM3) comparant vémurafénib (960 mg $\times$ 2/j) et dacarbazine (1000 mg/m² toutes les trois semaines) a montré une survie médiane sans récurrence significativement augmentée pour les patients ayant reçu du vémurafénib 5,3 mois contre 1,6 mois pour les patients ayant reçu la dacarbazine (**Figure 24**).

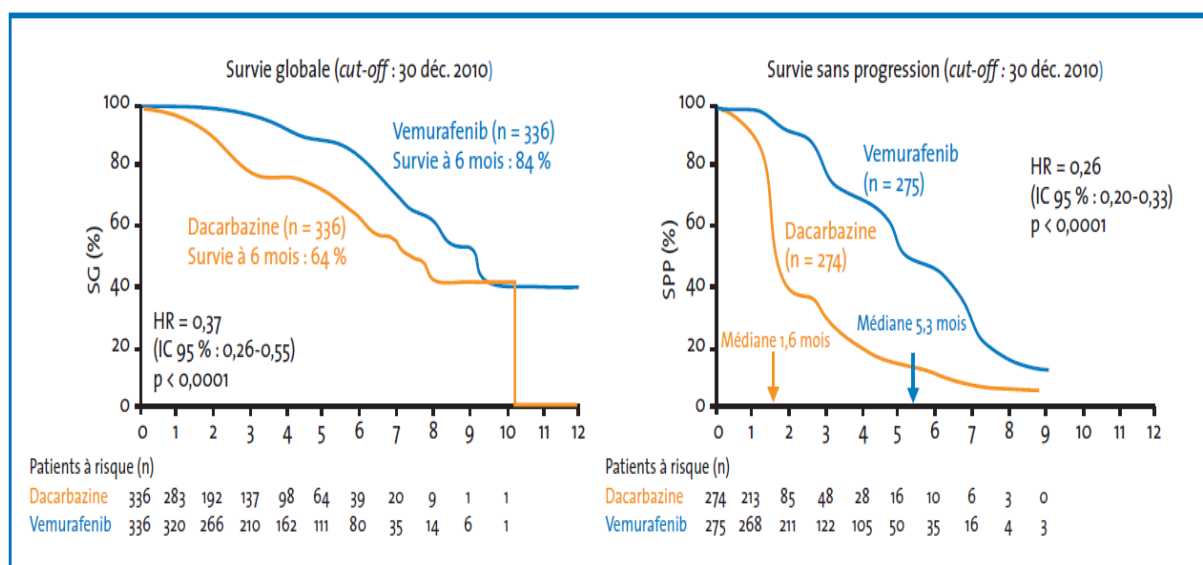


Figure 24: Durée de réponse et survie globale de l'étude (108)

IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %; **HR** : Hazard Ratio ; **SG** : Survie Globale ; **SPP** : Survie sans Progression.

Les données les plus récentes portant sur la survie globale ont été présentées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology 'ASCO' en juin 2012. Après un suivi médian de 12,5 mois du groupe vémurafénib et de 9,5 mois du groupe dacarbazine, la survie globale médiane était respectivement de 13,6 mois et de 9,7 mois (RR : 0,70; IC 95 % : 0,57-0,87, p < 0,001; données censurées) (109). La survie sans progression était significativement meilleure dans le

groupe vémurafénib (6,9 mois vs. 1,6 mois; RR : 0,38; IC 95 % : 0,32-0,46, $p < 0,001$). De plus, le taux de réponse objective était de 57,0 % contre 8,6 % en faveur du vémurafénib. Ces résultats coïncident avec les résultats de l'étude BRIM-2, qui mentionne un taux de réponse de 53 %, une survie sans progression de 6,8 mois et une survie globale médiane de 15,9 mois (100, 110).

3.2 Effets indésirables

Le vémurafénib est généralement bien toléré. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les arthralgies, les éruptions cutanées, l'alopecie, la photosensibilité, la fatigue, les nausées, les diarrhées et le prurit. Il est recommandé de surveiller régulièrement les enzymes hépatiques, puisqu'une élévation est possible. En cas d'effets indésirables, un traitement symptomatique peut être instauré et l'ajustement posologique du vémurafénib se fera selon le **tableau XII** (100).

Tableau XII: Ajustement posologique du vémurafénib lors de toxicité (100)

GRADE CTCAE	MODIFICATIONS POSOLOGIQUES RECOMMANDEES
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Poursuivre à 960 mg 2 fois par jour
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
Première apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 720 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Troisième apparition	Arrêter définitivement le traitement
Grade 4	
Première apparition	Arrêter le traitement définitivement ou Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Arrêter définitivement le traitement

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mg: milligramme

4. Thérapie cellulaire vaccinale

Plusieurs stratégies vaccinales ont aussi été mises en place et évaluées. Ces vaccins sont basés sur l'apport de peptides antigéniques spécifiques des mélanomes, injectés seuls ou présentés par des Cellules Dendritiques (CD) pulsées. Ces protocoles sont difficiles à mettre en place car ils nécessitent de grosses infrastructures mais ils apportent des succès certains (111, 112) (**Figure 25**).

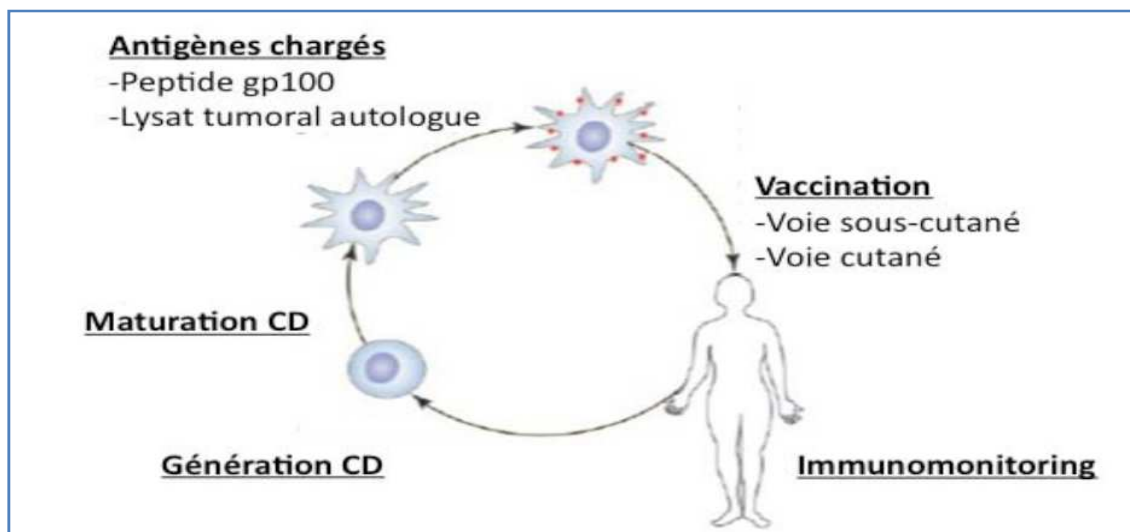


Figure 25 : Protocoles de vaccination par les CD (112)

Une équipe pluridisciplinaire de scientifiques de Harvard, ingénieurs et cliniciens ont annoncé actuellement qu'elles ont commencé un essai de phase I d'un vaccin implantable pour traiter le mélanome. Le but de l'étude de cette phase, qui devrait se terminer en 2015, est d'évaluer l'innocuité du vaccin chez l'homme (113).

5. Nouvelles avenues pharmacologiques

La recherche dans le domaine du mélanome métastatique est en effervescence. Tandis que certains continuent de démystifier les mécanismes physiopathologiques à la base de la tumoragénèse, d'autres travaillent d'arrache-pied à développer de nouvelles molécules ou encore à définir les paramètres de l'emploi optimal des nouveaux venus (100).

Le dabrafénib est un autre inhibiteur du BRAF en développement par GlaxoSmithKline. Une étude à répartition aléatoire de phase 3 menée auprès de 250 patients a démontré une amélioration significative de la survie comparativement à la dacarbazine (114). Ces résultats avoisinant ceux du vémurafénib et leur mécanisme d'action similaire portent à croire que l'émergence de résistance est la même pour les deux molécules. A la lumière des mécanismes de résistance connus à ce jour et dans le but de contrer ce problème, plusieurs inhibiteurs du MEK sont en cours de développement.

Le tramétinib a notamment fait l'objet d'une étude menée par l'Institut Gustave Roussy (IGR) qui montre qu'un premier candidat médicament, le trametinib, améliore la survie sans progression (4,8 mois contre 1,4 mois) et la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, dans le traitement du mélanome métastatique. Les résultats de cette étude, présentée au 48^{ème} congrès de l'ASCO à Chicago, qui précèdent une probable et prochaine autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le tramétinib, ouvrent de nouveaux espoirs de traitements personnalisés du mélanome (100, 115).

Une hypothèse veut que la combinaison de 2 médicaments: darafénib (inhibiteur du BRAF) et tramétinib (inhibiteur du MEK) ciblant 2 sites différents d'une même voie de « croissance tumorale », pourrait retarder le développement

de la résistance au traitement chez les patients atteints de mélanome métastatique porteur de la mutation BRAF. Cependant, cette combinaison est actuellement testée dans une étude de phase III et, si elle l'a retardé, elle n'a pas empêché la résistance chez la plupart des participants. Les chercheurs vont donc se concentrer sur l'étude du mécanisme de résistance contre cette thérapie combinée (100, 116).

IV. Prévention du mélanome

1. Prévention primaire

1.1 Objectif

La prévention primaire a pour but de faire diminuer l'incidence de l'affection en agissant sur un facteur de risque identifié (91).

1.2 Recommandations

La meilleure façon de protéger la peau d'un vieillissement précoce et d'éviter d'augmenter le risque de développer un mélanome est de se protéger des UV (117). Elle s'adresse en priorité aux enfants, car c'est avant l'âge de 18 ans que l'exposition solaire est la plus importante, mais reste aussi intéressante à tous les âges de la vie (44)

Pour se protéger des UV, il existe plusieurs mesures aisément applicables :

- Eviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement (10-16h), préférer les zones ombragées ;
- Se protéger dans toutes les activités de plein air par des vêtements, chapeaux, lunettes de soleil.

Les crèmes protectrices anti-UV à appliquer sur la peau constituent une autre solution pratique pour protéger les zones difficiles à couvrir par les textiles. Le produit doit être appliqué en quantité suffisante pour couvrir toutes les zones exposées et répété toutes les 2 heures afin d'assurer une protection efficace. Le degré de protection des produits actuellement commercialisés en France est défini par le facteur de protection solaire (FPS). Le FPS maximal est de 50. Cet indice ne définit que le degré de protection aux UVB. Il faut s'assurer, sur le conditionnement, que le produit utilisé fait aussi barrière aux UVA.

Nous recommandons un FPS minimal de 30 pour assurer une protection correcte et un indice 50 en cas d'exposition intensive, notamment sous les tropiques ou à la montagne. L'écran total n'existe pas, un indice 50 n'assure pas une protection absolue (117).

2. Prévention secondaire

2.1 Objectif

La prévention secondaire a pour but de diminuer la mortalité liée à une affection (91).

2.2 Recommandations

Dans le cas du mélanome, la prévention secondaire passe par le diagnostic précoce pour améliorer le pronostic. En effet, plus un mélanome est dépisté tardivement, plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Les médecins doivent savoir examiner le tégument de leur patient dans son intégralité et doivent repérer les lésions pigmentées suspectes (44). La population générale doit connaître les signes d'appel qui doivent inciter à

consulter. Les familles à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance médicale particulière.

Les sujets à risque doivent être informés et les sujets à très haut risque (premier mélanome, syndrome du nævus atypique) doivent avoir un suivi médicalisé spécifique (photographique, dermatoscopique).

V. Surveillance du mélanome

D'après Jérémie GOTTLIEB 2011, elle est comme suit (118) :

- Si N0 et jusqu'à T2a :
 - Examen clinique/6 mois pendant 5 ans puis annuel à vie
 - Education à l'autodépistage
 - Pas d'imagerie
- Si N0 et de T2b à T4a :
 - Examen clinique/3 mois pendant 5 ans puis annuel à vie
 - Education à l'autodépistage
 - Echographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans
- Si T4b ou N+ :
 - Examen clinique/3mois pendant 5 ans puis annuel à vie
 - Education à l'autodépistage
 - Echographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans
 - TDM TAP et TEP-scanner pendant 5 ans à un rythme non déterminé

Chapitre III : Les marqueurs tumoraux du mélanome cutané

I. Introduction

Durant les différentes phases de la cancérogenèse, de nombreuses molécules sont sécrétées soit directement par les cellules tumorales ou les cellules du microenvironnement tumoral, soit indirectement au travers de phénomènes comme la mort cellulaire (apoptose, nécrose) suite à la réaction du système immunitaire ou l'action de molécules chimiothérapeutiques. Les molécules ainsi libérées peuvent diffuser librement jusqu'à la circulation périphérique où elles y sont potentiellement détectables. En dépit de l'importance des recherches sur la détection de nouveaux biomarqueurs associés à la prédiction du caractère agressif des mélanomes, peu d'entre eux ont été promus et recommandés pour une utilisation en pratique clinique. Leur utilisation est le plus souvent limitée au bilan initial de la maladie (valeur de référence), à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et à la surveillance d'une éventuelle récurrence. Parmi la longue liste des marqueurs biologiques sériques (PS100B "Protéine S100B", MIA "Melanoma inhibitory activity", LDH "lactate déshydrogénase", TA90 "tumor associated antigen 90", 5SCD "5Scysteinyldopa", NSE "Neuron specific enolase", CRP "protéine C réactive", etc.), les plus utilisés pour la détection précoce d'une récurrence locale ou métastatique et dans le suivi des patients atteints de mélanome sont la PS100B, MIA et LDH (119, 120).

II. Les marqueurs tumoraux

1. Les marqueurs sériques utilisés

1.1 La PS100B

1.1.1 Définition:

La protéine S100B (PS100B) 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 (121). Le nom «S100» provient de la solubilité de la protéine dans du sulfate d'ammonium saturé à 100 % à pH neutre. Elle est composée de deux sous-unités α (10,4 kDa) et β (10,5 kDa) qui peuvent donner trois isoformes (α/α , α/β et β/β) (119). La sous unités β est synthétisée sélectivement par certaines cellules du tissu cérébral, les cellules astrogliales, mais aussi lors de certaines proliférations cellulaires tumorales d'origine neuro-ectodermique, et principalement les mélanocytes malins (122). La PS100B joue un rôle dans la transduction du signal par l'intermédiaire de l'inhibition de la phosphorylation des protéines et par la régulation des activités enzymatiques. Elle participe activement à la régulation de l'organisation structurale de la cellule, en interagissant avec différentes protéines du cytosquelette (tubuline, protéine tau, protéine gliale fibrillaire acide) et dans l'homéostasie du calcium intracellulaire (123). Elle est également capable d'inhiber l'activation de la protéine p53 (protéine suppressive de tumeur).

1.1.2. Intérêt clinique du dosage:

- Mélanome malin : Le dosage sérique de la PS100B se révèle être un indicateur de survie sans récidence dans le mélanome (124). Elle est

également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique (125).

- Evaluation des patients ayant eu un traumatisme crânien pour affirmer/éliminer les lésions cérébrales. Elle peut également être utilisée pour l'évaluation des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral de nature ischémique, une hémorragie méningée, une méningo-encéphalite virale, ou toute autre atteinte cérébrale (122, 126, 127).

1.1.3. Recommandation préanalytique :

Le sang est recueilli sans anticoagulant. Après centrifugation, le sérum peut être conservé à 20°C pendant 24 heures ; à 4°C pendant 7 jours ou à -20°C pendant plusieurs mois (126, 128). Si l'analyse est transmise à un autre laboratoire, il faut de préférence congeler le sérum dans les 4h suivant le prélèvement (126).

1.1.4.Méthodes de dosage :

Les méthodes actuellement disponibles sont celles initialement développées par les laboratoires BYKSANGTEC (Suède), elles sont radiométriques de type sandwich ou immunoluminométriques.

La lecture immunoluminométrique est soit manuelle (sur analyseur Berilux® Dade-Behring par exemple) soit automatisée (analyseur Liaison® Diasorin, analyseur Elecsys® ou Modular E® Roche Diagnostics).

✓ Principe du dosage:

Le dosage nécessite deux étapes et utilise des anticorps monoclonaux spécifiques de la sous unité β de la protéine S-100.

Tout d'abord, un premier Ac (Ac de capture) est fixé sur un support solide, il se trouve en excès par rapport à l'Ag à doser, ce dernier est totalement fixé par cet Ac. Le deuxième Ac marqué (Ac traceur) est spécifique du deuxième épitope, il est ajouté en excès de façon à saturer l'ensemble des sites antigéniques. Puis après incubation, l'excès d'Ac marqué est éliminé par lavage. Ensuite, l'activité du complexe formé est mesurée : elle est directement proportionnelle à la quantité d'Ag à doser.

1.1.5.Valeurs de référence :

Chez l'adulte : la valeur normale est : $< 0,15 \mu\text{g/l}$ (126, 128)

Chez l'enfant (129) :

- $< 0,62 \mu\text{g/l}$ pour les 0-3 mois ;
- $< 0,35 \mu\text{g/l}$ pour les 3-9 mois ;
- $< 0,23 \mu\text{g/l}$ pour les 9-24 mois ;
- $< 0,18 \mu\text{g/l}$ pour les plus de 24 mois.

1.2 Melanoma Inhibitory Activity (MIA)

1.2.1 Généralités:

MIA a été purifiée en 1989, et clonée en 1994. Sa découverte est liée à la recherche des facteurs de croissance autocrine dans le mélanome malin. Initialement, il a été considéré que MIA a une activité suppresseur de tumeur, d'où leur nom (130, 131). Or plusieurs études faites in vivo ont montré que la fonction de celle-ci est opposée à ce qui est mentionné, elle est en corrélation avec la progression mélanique.

MIA est une petite protéine codée par un gène situé sur le chromosome 19 (19q13.27-13.33), elle se compose de 107 acides aminés et sa masse moléculaire

est de 11 kDa. Les 24 premiers acides aminés (peptide signal) du précurseur contrôlent le transport du MIA dans le compartiment extracellulaire (130, 132). A ce niveau, MIA interagit avec la fibronectine, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire avec un rôle majeur dans l'adhérence intercellulaire, la différenciation et la migration cellulaire.

La concentration sérique de MIA est directement proportionnelle à la masse tumorale, c'est pourquoi elle peut être utilisée comme un marqueur de la réponse au traitement. L'exérèse chirurgicale des métastases ou la réponse à la chimiothérapie est accompagnée par la normalisation de valeurs MIA (133,134). La persistance des valeurs élevées, malgré le traitement systémique, suggère un pronostic défavorable.

Avant d'accepter pleinement ce nouveau marqueur, il faut tenir compte de plusieurs éléments (120):

- La concentration de MIA est positive chez 17% des patients atteints de tumeurs épithéliales malignes;
- Dans les maladies rhumatismales accompagnées de destruction de l'articulation, la valeur de MIA est augmentée (même au-dessus de 100 ng/ml): la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique. MIA est probablement libérée activement par les chondrocytes au cours de la destruction du cartilage.

1.2.2 Méthode de dosage:

Le dosage est réalisé avec la trousse MIA ELISA Roche® de Roche Diagnostics® par une méthode ELISA en un temps sur microplaque coatée à la streptavidine. La MIA se lie simultanément avec un anticorps monoclonal de

capture biotinylé et avec un anticorps monoclonal conjugué à la peroxydase. Le chromogène utilisé est l'ABTS®.

L'absorbance est mesurée à 405 et 492 nm. Le domaine de linéarité est de 0,32 à 50 µg/l (128).

1.2.3 Intérêt diagnostique

Dans une étude, Gelineau et al. ont évalué l'intérêt de PS100B et MIA. Ils ont montré que ces deux marqueurs ne sont pas utilisables pour le diagnostic précoce de mélanome. De plus, les deux présentent une valeur prédictive négative (VPN) faible, ce qui signifie qu'il n'existe pas d'assurance de l'absence d'un mélanome si le marqueur est inférieur au seuil. Ceci confirme leur peu d'intérêt diagnostique. Par contre, ils ont tous les deux une valeur prédictive positive (VPP) élevée, c'est-à-dire qu'il y a un risque important d'avoir un mélanome si le marqueur est supérieur ou égale au seuil. Etant donnés les faibles pourcentages de positivité aux stades I et II (et III pour la MIA), les deux marqueurs ne présentent pas d'intérêt pour le diagnostic initial de mélanome mais ils permettent de détecter un stade avancé de la maladie, stade III et IV pour la PS100B et stade IV pour la MIA, ils facilitent donc la détection des métastases (128).

1.3 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. Des études comparant LDH et PS100B par des analyses multivariées montrent que la concentration de LDH est le facteur pronostique indépendant le plus puissant dans le stade IV de mélanome (stade IV M1c). 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 (**Tableau VIII**) (119).

1.4 Comparaison entre les trois marqueurs

Nombreuses études comparent les caractéristiques de S100B, MIA et LDH et essaient d'identifier leurs rôles dans chaque stade de la maladie.

Le **tableau XIII** montre la capacité des trois marqueurs à détecter une maladie métastatique. MIA et S100B ont une sensibilité plus élevée ce qui n'est pas valable pour LDH, par conséquent, ils peuvent être utiles dans le suivi des patients atteints de mélanome stade II et III (120, 135).

Tableau XIII: Corrélations entre S100B, MIA, LDH dans les stades II et III du mélanome maligne (120)

	Valeur mesuré	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)
S100B	0,12µg/l	29	93	84
MIA	10,49ng/ml	22	97	86
LDH	240 U/l	2	90	77

En conclusion, l'évaluation de ces trois marqueurs sériques en combinaison avec les paramètres pronostiques établis (indice de Breslow, épaisseur tumoral...) pourrait fournir une meilleure classification par stades dans de nouveaux essais thérapeutiques adjuvants (120, 136).

2. Autres marqueurs

2.1 La 5-S-Cysteinyldopa (5-S-CD)

La 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) est un précurseur de phéomélanines. Formée au cours de la biosynthèse des mélanines, elle est élevée dans les urines des patients atteints de mélanome, c'est pour cela qu'elle est utilisée comme un marqueur biochimique de progression mélanique (139). Les résultats de l'étude réalisée par Wakamatsu et al. montrent que la 5-S-CD sérique est un marqueur sensible et spécifique pour la détection des métastases à distance. Des taux sériques élevés de 5-S-CD, avant ou après traitement chirurgical, sont associés à un mauvais pronostic (137). Toutefois, ces taux restent parfois dans la limite normale, en particulier dans les premiers stades. Par conséquent, la 5-S-CD n'est pas un bon marqueur pour la détection précoce du mélanome malin (138, 139).

2.2 Neurone specific-enolase (NSE)

C'est une forme isométrique de l'enzyme émolase, spécifique des tumeurs neuroendocriniennes et pulmonaires à petites cellules. Les résultats des études dans le mélanome sont à l'heure actuelle très discordants, même si certains auteurs retrouvent une concentration sérique élevée dans les stades IV corrélée avec la survie de ces patients. Malheureusement, dans la majorité des cas, l'élévation de NSE précède le décès des patients. Son dosage n'est pas utile chez les malades à un stade précoce et reste douteux pour les stades avancés. Il est effectué par une méthode immunoluminométrique ou par EliSA (119, 140).

2.3 Le Tumor-associated antigen 90 immune complex (TA90-IC)

U-TAA (Urine tumor-associated antigen) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire identifiée dans les urines des patients atteints de mélanome

métastatique (141). Elle est composée de plusieurs sous-unités, y compris un immunogène de 90-kD c'est la sous- unité TA-90. L'étude de Kelley et al. a montré que la méthode immuno-enzymatique pour TA-90 dans des complexes immuns circulants (TA90-IC) peut détecter des métastases subcliniques avant le traitement chirurgical à un stade précoce du mélanome (139, 142).

2.4 Le Lipid-bound sialic acid (LASA-P)

C'est un antigène membranaire. L'acide sialique entre dans la circulation sanguine sous forme de glycoprotéines et de glycolipides. Les concentrations sériques du LASA-P sont augmentées au cours du mélanome, mais aussi dans d'autres cancers avec un manque de spécificité (119,140).

2.5 La 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa)

Une des premières molécules intermédiaires de la mélanogénèse, elle est élevée surtout dans les stades IV et semble être corrélée avec la masse tumorale des métastases. Chez un nombre limité de malades de stade II, une élévation de la L-dopa a été observée parallèlement à l'apparition de métastases viscérales. Le dosage de ce marqueur est réalisé par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ou par des techniques radio-immunologiques (140).

2.6 La L-tyrosine

C'est le précurseur de la L-dopa. Certains chercheurs ont montré que le développement de métastases est associé à une augmentation de la L-dopa plasmatique, une diminution de la L-tyrosine et donc une augmentation significative du rapport L-dopa/L-tyrosine. Sa détermination serait plus utile dans le suivi des patients que dans le diagnostic, par conséquent, ce rapport semble être un marqueur biologique intéressant (140).

2.7 Molécules d'adhésion, cytokines et facteurs de croissance

L'altération de l'adhésion cellulaire est cruciale pour le processus métastatique des tumeurs malignes, dont le mélanome. Les cellules cancéreuses modulent leur statut adhésif au cours des étapes de dissociation de la tumeur primaire, de pénétration tissulaire et de sortie des vaisseaux. Certains récepteurs de surface sont des structures critiques pour le maintien de la cohésion tissulaire et ils ont été proposés comme marqueurs de progression du mélanome. Les résultats concernant l'intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) sérique sont très discordants et varient entre 0 et 95 % de corrélation avec la masse tumorale dans les stades avancés. Les concentrations de l'ICAM-1 ne sont pas liées au stade de la maladie. En revanche, les résultats obtenus avec le soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) semblent plus en faveur d'une valeur pronostique, malheureusement seulement à un stade avancé de la maladie (140, 119).

L'élévation des interleukines (IL) 8 et 10 a été observée dans les stades avancés du mélanome. L'IL6 semble corrélée à la masse tumorale et pourrait être utile pour le suivi de la chimiothérapie et/ou de l'immunothérapie. Le récepteur de l'IL2 soluble aurait une valeur prédictive pour le développement des métastases (119).

L'angiogenèse au sein du tissu néoformé est un élément essentiel pour le développement et l'extension métastatique des tumeurs. Parmi les peptides angiogéniques, le vascular endothelial growth factor (VEGF) est associé à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique des tumeurs solides. Il a été étudié dans le mélanome, mais les résultats préliminaires sont décevants. La circulation de certains peptides ayant un pouvoir immunosuppresseur, comme

le transforming growth factor-beta (TGFbeta) a été observée dans la phase terminale de la maladie (140).

2.8 YKL-40

C'est une glycoprotéine de 40 kDa, elle est produite par les cellules cancéreuses et les cellules inflammatoires et joue un rôle dans l'inflammation, la prolifération cellulaire, la différenciation, la protection contre l'apoptose et la stimulation de l'angiogenèse. YKL-40 élevé dans le plasma est un marqueur pronostique indépendant de la survie. Des études cliniques longitudinales sont nécessaires pour déterminer si les concentrations plasmatiques d'YKL-40 représentent un nouveau biomarqueur du cancer ou sont essentiellement un biomarqueur de l'inflammation (139).

2.9 Mitf ou (microphthalmia transcription factor)

Il s'agit d'une protéine nucléaire des mélanocytes, fondamentale pour le développement embryonnaire et la viabilité de la lignée mélanocytaire (143).

Mitf contrôle l'expression de nombreux gènes qui sont impliqués dans la différenciation, la survie et la prolifération cellulaire (**Figure 26**). Un équilibre moléculaire fin, associé à d'autres partenaires moléculaires, doit exister pour permettre à la cellule d'interagir de manière cohérente avec son environnement. La compréhension de cet équilibre moléculaire fin servira pour mieux comprendre et agir contre ce cancer cutané dont l'incidence augmente dramatiquement d'année en année.

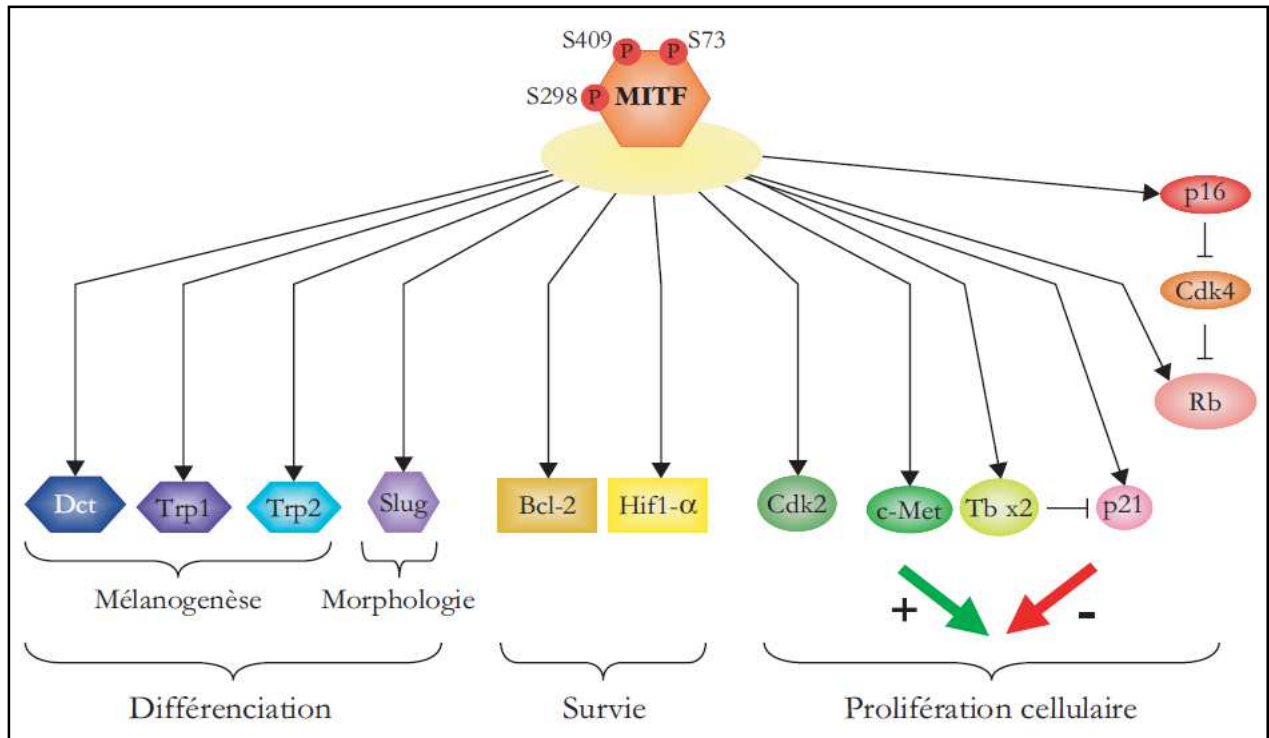


Figure 26: Les différentes fonctions de Mitf (24)

Il existe d'autres marqueurs biologiques selon Wang YN et al. (139), qui sont liés à différents aspects des mélanomes malins tels que le diagnostic, la progression, l'augmentation du risque métastatique, la récurrence, la survie, l'épaisseur tumorale et la réponse au traitement (**Figure 27**).

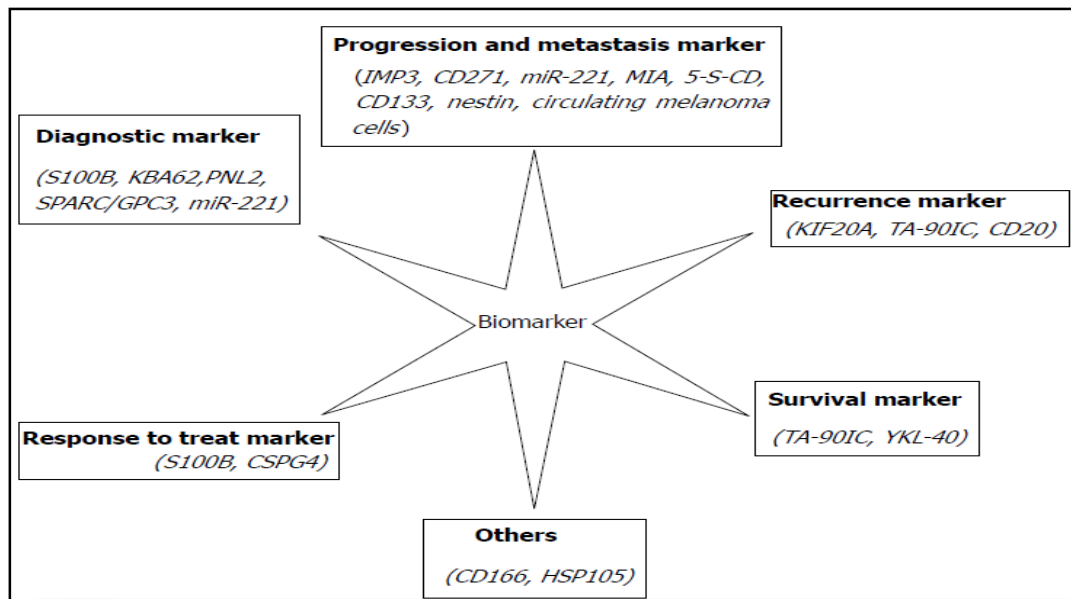


Figure 27: les différents marqueurs biologiques du mélanome malin (139)

2.10 Plasmatique protéasome (p-protéasome)

Le protéasome ou ubiquitine protéasome, est un complexe enzymatique multicatalytique, présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation de protéines qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire (telles que P53, P21 et P27). Ainsi, un grand nombre de protéines intracellulaires peuvent être des substrats pour le protéasome, en particulier celles impliquées dans l'apoptose, l'angiogenèse, la transcription de facteurs de croissance, la production de récepteurs de facteurs de croissance et de molécules de signalisation (144). Au total, un défaut de régulation de ces protéines-clés peut stimuler la prolifération cellulaire, la croissance tumorale, l'angiogenèse et favoriser la survenue de métastases. Ainsi, l'inhibition du protéasome a requis depuis ces dernières années une très grande attention comme cible potentielle de nouvelles thérapies ciblées (145).

Le p-protéasome a récemment été décrit comme un nouveau marqueur pour le mélanome métastatique. L'objectif de l'étude de Henry L. (147) était de comparer les valeurs de diagnostic et de pronostic de p-protéasome avec trois autres marqueurs sérologiques de mélanome, la PS100B, la MIA et la LDH qui ont un intérêt clinique limité en raison de leur sensibilité et spécificité limitée (146) (**Tableaux XIV**).

Tableau XIV: le taux plasmatique des Marqueurs dans les stades du mélanome (147)

Marqueurs	MM I & II	MM III	MM IV	MM III avant la chirurgie	MM III après la chirurgie	Non Met.	Met.
p-proteasome (ng/mL)	184 (132-229)	228 (149-361)	499 (206-1064)	363 (265-486)	188 (149-236)	185 (142-233)	404 (262-638)
MIA (ng/mL)	4.9 (3.4-6.3)	6.8 (5.0-9.3)	19.8 (4.6-58.6)	7.0 (6.1-8.9)	5.5 (4.6-9.9)	5.2 (3.7-7.2)	8.1 (5.2-43.6)
PS100B (ng/mL)	0.09 (0.06-0.11)	0.14 (0.09-0.24)	1.61 (0.12-5.11)	0.2 (0.14-0.37)	0.11 (0.07-0.16)	0.10 (0.07-0.12)	0.36 (0.13-3.44)
LDH (UI/L)	171 (151-203)	190 (172-219)	283 (210-550)	206 (185-230)	182 (165-201)	180 (154-201)	230 (195-455)

Non Met. : Patients non métastatique ; **Met.** : Patients métastatique.

MIA, PS100B, LDH et la p-protéasome sont augmentés chez les patients atteints du mélanome métastatique par rapport à ceux non atteints du MM

La **figure 28** illustre les 4 courbes de ROC : le p-protéasome et S100B étaient les plus élevés (respectivement 0,811 et 0,822), alors que la LDH et MIA ont montré des valeurs inférieures (0,787 et 0,721).

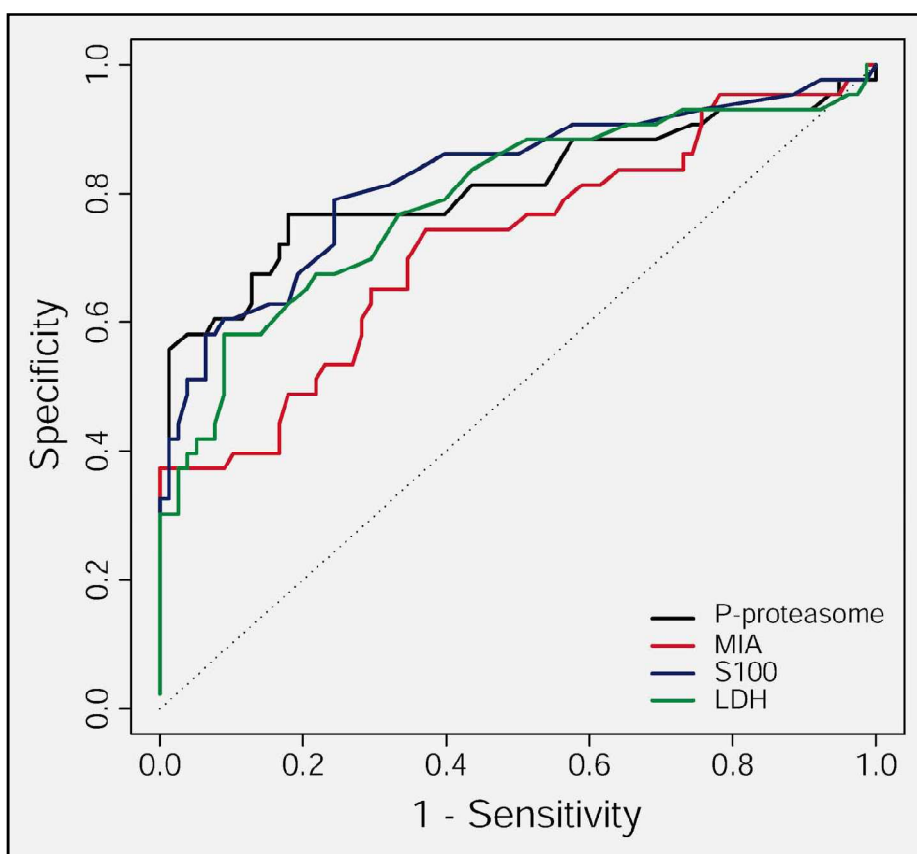


Figure 28: La courbe ROC des différents marqueurs plasmatiques pour confirmer la présence de métastases régionales ou à distance (stade III-IV) (147)

En conclusion, cette étude comparative a établi que le p-protéasome est un bon marqueur de la progression du mélanome métastatique et la combinaison de ce nouveau marqueur avec les autres biomarqueurs du mélanome est une approche intéressante pour le suivi biologique des patients atteints de mélanome (Tableau XV).

Tableau XV: les avantages de l'utilisation de la p-protéasome avec un autre marqueur (147)

	MIA		S100B		LDH	
	Seul	+ p-prot.	Seul	+p-prot.	Seul	+p-prot.
Précision globale	77.7%	87.6%	81.0%	86.0%	74.2%	82.5%
spécificité	100.0%	98.7%	93.6%	92.3%	92.2%	90.9%
sensibilité	37.2%	67.4%	58.1%	74.4%	41.9%	67.4%
Index mitotique	0.372%	0.662%	0.517%	0.667%	0.341%	0.584%

2.11 Receptor for Activated C Kinase (RACK1)

La distinction entre tumeur bénigne et maligne est parfois délicate. La plupart des marqueurs du lignage mélanocytaire utilisés en diagnostic, correspondent à des protéines impliquées dans la production du pigment. Ces marqueurs sont communs aux tumeurs bénignes et malignes. Des marqueurs de la progression tumorale, qui permettraient de conforter le diagnostic, sont aujourd'hui recherchés.

Dans une étude menée par Egidy et al. les auteurs ont découvert que RACK1 (Receptor for Activated C Kinase) pourrait être un marqueur spécifique de la malignité des mélanocytes (148) (**Figure 29**). En collaboration avec d'autres chercheurs de l'hôpital Saint-Louis et l'institut Curie, ils ont fait des études complémentaires sur des échantillons de mélanomes précoces cutanés et choroïdiens pour établir la preuve de concept de l'intérêt diagnostique de

RACK1. D'autre part, ils ont analysé le rôle fonctionnel de RACK1 in vivo dans l'initiation et la progression du mélanome sur des modèles expérimentaux murins de mélanomes. RACK1 est une protéine échafaudage, qui intègre différentes voies de signalisation. Dans les cellules de mélanome, in vitro, les auteurs ont montré que RACK1 a été impliqué dans l'acquisition de plusieurs propriétés de la tumorigenèse (149):

- Prolifération cellulaire indépendante des signaux de croissance ;
- Insensibilité aux facteurs inhibiteurs de croissance ;
- Résistance à l'apoptose ;
- Angiogenèse ;
- Invasion métastatique.

En conclusion, la protéine RACK1 est un marqueur de malignité du mélanome chez l'homme. La compréhension de son rôle sur le plan moléculaire pourrait permettre le développement de nouvelles thérapies consolidant la recherche translationnelle (future cible thérapeutique).

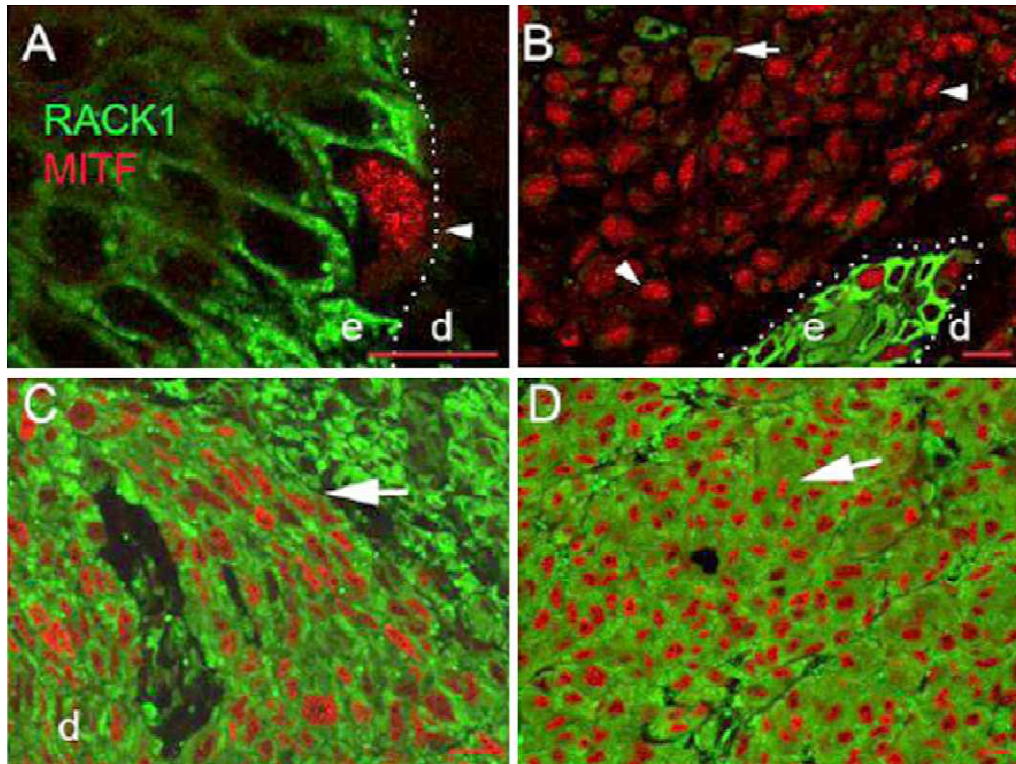


Figure 29: Distribution cellulaire de RACK1 dans la peau et les proliférations mélanocytaires bénignes et malignes de l'homme (149)

Analyse en microscopie confocale et double marquage Receptor for activated C kinase 1 (RACK1-fluorescence verte) et Microphthalmia associated transcription factor (MITF-fluorescence rouge) pour l'identification des mélanocytes.

A. Épiderme sain. B. Tumeur mélanocytaire bénigne. C. Mélanome cutané. D. Métastase hépatique de mélanome. e : épiderme ; d : derme. La ligne pointillée indique la frontière entre l'épiderme et le derme. Barre : 10µm. (Cliché UMR955 Inra-Envia).

On note l'absence de signal dans le mélanocyte de la peau saine, un signal non détecté ou très faible (flèches blanches) dans les mélanocytes dermiques de la tumeur mélanocytaire bénigne. En revanche, les cellules mélanocytaires dermiques du mélanome cutané (C) et celles de la métastase (D) surexpriment RACK1.

III. Les techniques d'analyse protéomique

La protéomique correspond à l'analyse de l'ensemble des protéines présentes dans un échantillon biologique. En fait, bien plus que l'analyse de l'ensemble des protéines, il s'agit plus réalistement de l'analyse des protéines pouvant être mises en évidence par les approches technologiques actuelles. On distingue de façon conceptuelle deux grands types d'analyses en protéomique : la

protéomique descriptive et la protéomique fonctionnelle. La protéomique descriptive inclut une dimension qualitative, en tenant de déterminer quelles sont les protéines exprimées, et une dimension quantitative au travers de la détermination du niveau d'expression de ces protéines. La protéomique fonctionnelle s'intéresse à la fonction des protéines en tenant d'analyser :

- Les molécules interagissant avec des protéines d'intérêt (protéomique d'interaction) ;
- Les modifications structurales en fonction de leur activité (protéomique structurale).

La plupart des études portant sur l'identification de nouveaux biomarqueurs en cancérologie font appel à la protéomique descriptive d'expression (119).

1. Méthode d'analyse protéomique par électrophorèse dimensionnelle et spectrométrie de masse

Parmi les premières approches utilisées, on retrouve les analyses en électrophorèse bidimensionnel couplée à la spectrométrie de masse (MALDI-TOF). Il s'agit d'une série d'expérimentations permettant de séparer les protéines présentes dans un échantillon protéique complexe, puis d'identifier les protéines « cibles » par la détermination de leur masse. La première étape est la phase d'extraction des protéines du liquide biologique, phase délicate et limitante du fait de la dégradation possible de ces protéines lors de cette phase. La phase de séparation résolutive fait appel à l'électrophorèse bidimensionnelle qui sépare les protéines en les faisant migrer dans deux dimensions en fonction de leur charge et de leur taille. Après leur extraction du gel puis leur digestion et leur clivage spécifique par la trypsine, ces protéines peuvent être identifiées par Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation - Time- Of-Flight (MALDI-TOF),

qui génère des spectres permettant de déterminer la masse des peptides obtenus (119).

2. Méthode d'analyse protéomique par puces à protéines

La plateforme Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization - Time- Of-Flight (SELDI-TOF) a présentée des avantages par rapport aux autres techniques disponibles, notamment en raison de sa simplicité d'utilisation, de sa sensibilité et de sa capacité d'analyse à haut débit des échantillons. Cette technique permet la séparation, la détection et l'analyse des protéines directement à partir de l'échantillon biologique avec une sensibilité de l'ordre de la femtomole. Elle permet ainsi une vue globale du contenu protéique de l'échantillon analysé sans donner aucune information sur l'identité des protéines.

IV. Marqueurs pronostiques du mélanome et protéomique

Greco et al. (150) ont étudié les cartographies protéiques sériques de 50 patients présentant un mélanome afin de mettre en évidence plusieurs protéines dont la présence était corrélée à la progression tumorale. Après déplétion en albumine, les sérums ont été analysés par électrophorèse bidimensionnelle. Parmi les protéines identifiées, la transthyréline et l'angiotensine montraient des niveaux d'expression augmentés dans le mélanome comparativement aux sujets contrôles alors que la vitamine D binding protein (DBP) était au contraire diminuée. Cette baisse s'explique par l'augmentation de l'activité enzymatique de l' α -N-acétylgalactosaminidase (NAGA) par les cellules tumorales et son rôle dans la glycosylation de DBP. Une fois DBP glycosylée, l'activation des macrophages ne peut se faire rendant la réponse immune primaire inefficace et favorisant la prolifération des cellules néoplasiques. Enfin, l'augmentation de l'activité enzymatique de NAGA était fortement corrélée à l'indice de Breslow.

De plus, elle diminuait significativement après exérèse chirurgicale de la tumeur, confortant le caractère pronostique de ce nouveau paramètre (119, 150).

Les études des profils protéiques ont été initiées par l'équipe de Hoon. D'autres chercheurs ont réalisé une étude similaire portant sur l'analyse des profils d'expression protéiques sériques de 205 patients, 101 patients atteints de mélanome au stade précoce (stade I de l'AJCC) et 104 sérums de patients au stade métastatique (stade IV de l'AJCC). Une première analyse a consisté à comparer, à l'aide de tests monoparamétriques (F test ou test de Student), les profils protéiques de l'ensemble des patients métastatiques et ceux des patients sans métastase. Une seule protéine de 11 700 Da permettait de distinguer les deux groupes. Par la suite, une analyse multiparamétrique de type artificial neural networks (ANN) a été réalisée sur les pics différentiellement exprimés (158).

Très récemment, la même équipe a confirmé ces données par l'identification de la protéine de 11 700 Da. Il s'agit du sérum amyloïde A (SAA). Dans une population indépendante de 379 patients, les concentrations de SAA étaient comparées à celles de la S100B et de la LDH. Les valeurs de SAA étaient significativement plus élevées dans les stades avancés que dans les stades précoces. De plus, associée au dosage d'une seconde protéine pro-inflammatoire, la protéine C réactive, les auteurs ont montré que cette association permettait d'obtenir des valeurs de sensibilité et de spécificité sur la survie globale supérieure à la PS100B (119).

Conclusion générale

Les résultats de cette étude bibliographique montrent qu'il est important de ne pas relâcher l'information visant à réduire l'exposition aux ultraviolets, solaires ou artificiels. En raison du délai entre l'exposition aux facteurs de risques et le développement d'un mélanome, la mesure des bénéfices des campagnes de prévention primaire ne pourra s'observer en termes d'indicateurs épidémiologiques que dans plusieurs années.

Les tumeurs cutanées sont très nombreuses. Toutes les structures de la peau peuvent être à l'origine d'un processus bénin ou malin et l'apport diagnostique de l'anatomo pathologie est capital.

Le premier traitement suite au diagnostic est l'exérèse chirurgicale. Elle permet également de confirmer le diagnostic de mélanome, de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser d'autres facteurs histopronostiques. Cette étape conditionne les marges d'exérèse réalisées. Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à enlever la tumeur et il n'y a ni métastases ni récurrences. Par contre, pour les cas métastatiques, la survie du patient est beaucoup plus faible (15% à 2 ans et 5% à plus de 5 ans).

De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients atteints de mélanome métastatique. L'interleukine-2, l'ipilimumab et le vémurafenib sont donc les trois principales options à considérer pour la maladie métastatique, puisqu'ils sont les seuls à avoir démontré des gains de survie. A ce jour, il n'existe aucune étude à répartition aléatoire comparant ces traitements entre eux. Le choix de la thérapie doit donc être individualisé de manière à tenir

compte de différents facteurs, tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, les comorbidités et l'étendue de la maladie.

Actuellement, les marqueurs plasmatiques étudiés tels que les antigènes associés au mélanome (S100B et MIA) et LDH qui est le seul marqueur à avoir été inclus dans la classification actuelle du mélanome de l'AJCC pour les stades IV de mélanome, ont un intérêt clinique limité en raison de leur sensibilité et spécificité limitée. Devant ce constat, de nouvelles orientations ont été prises dans la recherche de nouveaux marqueurs pronostiques et parmi eux, la détermination de profils protéiques sériques semble prometteuse.

Une classification plus précise, thérapeutique prédictive des mélanomes humains, la recherche des marqueurs biologiques puissants dans le dépistage précoce du mélanome, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et la surveillance d'une éventuelle récurrence sont parmi les défis majeurs qui devraient être prises en considération à l'avenir.

Résumé

Titre : Mélanome cutané : intérêt des thérapies actuelles et des marqueurs biologiques dans la prise en charge du mélanome métastatique

Auteur : Nihad AADJOU

Directeur de thèse : Pr Saida TELLAL

Mots clés : Mélanome - mélanome métastatique - thérapie ciblée - marqueurs biologiques - PS100B

Le mélanome cutané est au 9^{ème} rang des cancers, 6^{ème} rang des cancers féminins et 8^{ème} rang des cancers masculins. L'augmentation rapide de l'incidence du mélanome au sein de la population caucasienne depuis des décennies fait de celui-ci une vraie préoccupation de santé publique. La gravité de cette tumeur maligne est liée à sa forte capacité à métastaser, mettant en jeu le pronostic vital du patient si la lésion n'est pas détectée précocement d'où l'amélioration du diagnostic précoce reste un enjeu majeur.

Cette pathologie, au stade métastatique est réfractaire à la chimiothérapie dont la dacarbazine est le traitement standard. Même si l'immunothérapie avec l'Ipilimumab (inhibiteur de CTL-A4) représente la plus grande avancée scientifique de 2013 et des thérapies ciblées prometteuses sont développées avec le Vémurafenib (inhibiteur spécifique de BRAF V600), l'émergence de résistance est la même pour les deux molécules. Pour remédier à ce problème, plusieurs inhibiteurs du MEK (Tramétinib) sont en cours de développement.

De nombreuses recherches se sont focalisées sur l'identification de marqueurs sériques pronostiques efficaces. Nous avons abordé dans ce travail une série de marqueurs biologiques dont les plus utilisés sont PS100B, MIA et LDH.

Actuellement, le p-protéasome est considéré comme un bon marqueur de la progression métastatique. D'autre part, le développement récent des technologies d'analyse du protéome offre de nouvelles perspectives dans ce domaine.

Abstract

Title: Cutaneous melanoma: current therapies and biomarkers values in the treatment of metastatic melanoma

Author: Nihad AADJOU

Reporter: Prof. Saida TELLAL

Keywords: melanoma – metastatic melanoma – targeted therapy – biomarkers – PS100B

Cutaneous melanoma is the 9th most common cancer, cancer in women ranked 6th and 8th among male cancers. The rapid increase in the incidence of melanoma in the Caucasian population for decades makes it a real public health concern. The severity of this malignancy is related to its strong ability to metastasize, involving the prognosis of the patient if the lesion is not detected early thereby improving early diagnosis remains a major challenge.

At metastatic stage, the disease is refractory to the standard treatment; chemotherapy with dacarbazine, although immunotherapy with ipilimumab (inhibitor of CTL-A4) represents the greatest scientific breakthrough of 2013, also promising targeted therapy developed with vemurafenib (specific inhibitor of BRAF V600). For both molecules, emergence of resistance is the same, to avoid this problem, several inhibitors of MEK (trametinib) are under development.

Many researchers have focused on the identification of effective prognostic serum markers. We discussed in this work a series of biomarkers, the most used are PS100B, MIA and LDH.

Currently p-proteasome is considered a good marker of metastatic progression. On the other hand, the recent development of proteome analysis technology offers new perspectives in this field.

ملخص

العنوان: سرطان الجلد : الاستفادة من العلاجات الحالية والمؤشرات الحيوية في دعم سرطان الجلد المنتشر

الكاتب(ة): نهاده ادجو

المشرف(ة): الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: سرطان الجلد ، سرطان الجلد المنتشر، العلاج المستهدف، المؤشرات الحيوية،

PS100B

سرطان الجلد هو تاسع أكثر أنواع السرطان شيوعا، بحيث يعتبر سادس السرطانات عند الإناث، ويحتل المرتبة 8 لدى الذكور. إن الحالات المتزايدة لسرطان الجلد لدى ساكنة القوقاز، تجعله مصدر قلق حقيقي للصحة العامة. ترتبط خطورة هذا الورم الخبيث على قدرته القوية على الانتشار إذا لم يتم الكشف عن الآفة في وقت مبكر وبالتالي فإن تحسين التشخيص المبكر لا يزال يشكل تحديا كبيرا.

تتنوع طرق العلاج خلال مرحلة انتشار المرض بين العلاج الكيميائي النموذجي والعلاج المناعي ب ipilimumab (المانع ل CTL-A4) الذي حقق قفزة نوعية في المجال العلمي عام 2013 و بين العلاج المستهدف بجزيئات vemurafenib (مانع محدد ل BRAF V600) . نظرا لظهور المقاومة في كلتا الجزيئتين تم تطوير العديد من العوامل الكابحة لعمل MEK (Tramétinib) .

وقد ركزت العديد من الأبحاث على تحديد علامات تشخيصية مصلية فعالة. لذا ناقشنا في هذا العمل سلسلة من المؤشرات الحيوية، والأكثر استخداما هي PS100B، MIA وLDH.

يعتبر حاليا p-protéasome علامة مهمة لتقدم انتقال الورم. من ناحية أخرى، فإن التطورات الأخيرة في تكنولوجيا تحليل بروتينوم يقدم آفاقا جديدة في هذا المجال.

Références bibliographiques

- (1) Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les cancers: «Incidences des cancers à Rabat année 2005»; Edition **2009**
- (2) Cécile Laurent: «caractérisation de marqueurs moléculaires associés à un haut risque de développement de métastases chez des patients atteints du mélanome de la choroïde». Thèse présentée pour l'obtention du grade de DOCTEUR de l'université PARIS-SUD XI. Soutenue le 26 Septembre **2011**.
- (3) Dubus P. et B. Vergier: «histologie cutanée». Encyclopédie Médico-chirurgical 50-010-A-10; **2000**. Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
- (4) Marieb E. N. et K. Hoehn : «Anatomie et physiologie humaine». 8ème édition.
- (5) Christine Longvert: «Rôle de NRAS et PTEN au cours de la mélanogénèse». Thèse de Doctorat Pour obtenir le grade de DOCTEUR En Science de l'université PARIS DESCARTES. Le 25 Septembre **2012**.
- (6) Park H. Y, M. Kosmadaki, et al.: «Cellular mechanisms regulating human Melanogenesis». *Cell Mol Life Sci* **2009**; 66(9): 1493-1506.
- (7) Lin J.Y.and D.E.Fisher: «Melanocyte biology and skin pigmentation». *Nature* **2007**; 445(7130): 843-850.
- (8) Chartrain Marine : «Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique». Thèse présentée pour l'obtention de DOCTORAT de l'université TOULOUSE. Le 18 Novembre **2011**.
- (9) Mintz B.: «Gene control of mammalian pigmentary differentiation.I. - clonal origin of melanocytes». *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.* 1967; 58, 344-351

- (10) Montaudié H, C. Bertolotto, R. Ballotti, T. Passeron : «physiologie du système pigmentaire; Mélanogenèse». 98-015-A-10; *EMC-Dermatologie* volume 8; n°14; Novembre **2013**.
- (11) McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al.:«Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability». *Cell* **2002**; 109: 707-18.
- (12) Lang D, Lu MM, Huang L, Engleka KA, Zhang M, Chu EY, et al.: «Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation». *Nature* **2005**; 433:884-7
- (13) Paratore C, Goerich DE, Suter U, Wegner M, and Sommer L.: «Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor Sox 10 and extrinsic combinatorial signaling». *Development* **2001**; 128: 3949-61
- (14) Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al.: «Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination». *Nature* **2002**; 416: 854-60.
- (15) Sanchez-Martin M, Rodriguez-Garcia A, Perez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez-Garcia I.: «SLUG (SNAI2) deletions in patients with waardenburg disease». *Hum Mol Genet* **2002**; 11: 3231-6.
- (16) Zeineb ALHAIDARI : «Troubles de la pigmentation mélanique». ENCECLOPEDIÉ VÉTÉRINAIRE – Dermatologie 2600. *Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS* **2001**.
- (17) Passeron T, R. Ballotti, J.-P. Ortonne : «Mélanogenèse». 50-020-C-10.
- (18) Boissy RE, Zhao H, Oetting WS, Austin LM, Wildenberg SC, Boissy YL et al.: «Mutation in and lack of expression of tyrosinase related protein 1 (TRP1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as OCA3». *An J Hum Genet* 1996; 58:1145-1156
- (19) Tsukamoto K, Jackson IJ, Urabe K, Montague PM, Hearing VJ.: «A second tyrosinase-related protein, TRP2, is a melanogenic enzyme termed DOPA chrome tautomerase». *EMBOJ* 1992; 11: 519- 526.

- (20) Tsukamoto K, Jiménez M, Hearing VJ.: «The nature of tyrosinase isozymes». *Pigment Cell Res* 1992; (suppl.2):84-9.
- (21) Mantoux F. et Ortonne JP. «Physiologie du système pigmentaire». *Encycl Méd Chir. Editions Scientifique et Médicales Elsevier SAS, Paris. Dermatologie*, 98-015-A-10, **2003**, 10p.
- (22) Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I.: «Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1875-1884
- (23) Gray-Schopfer V., C. Wellbrock, et al: «Melanoma biology and new targeted therapy». *Nature* 445(7130); **2007**: 851-857.
- (24) Laurence Denat, Lionel Larue : «le mélanome malin cutané et le rôle de la protéine paradoxale Microphthalmia transcription factor». *Developmental of Melanocytes*, UMR146 CNRS, Institut Curie. John Libbey Eurotext: Editions médicales et scientifiques; *Bulletin du cancer*. Volume 94, Numéro 1, 81-92, Janvier **2007**.
- (25) Castanet J, JP. Ortonne: «Grain de beauté». *Encyclopédie Pratique de Médecine* 1-0620.
- (26) Becuwe C, S Dalle, S Ronger, B Balme, L Thomas: «Naevus pigmentaires». *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 98-590-A-10. **2003**; Editions Scientifiques et Médicales *Elsevier SAS*.
- (27) Guessous I, F. de Sousa, E. Melo, L Vermeulon, J P. Medema: «Cellules souches cancéreuses et futures modalités thérapeutiques du cancer». *Revue Médicale Suisse* **2011**; 7: 774-7.
- (28) Miller AJ, Mihm MC.: «Mélanome». *N Engl J Med*. **2006**, 355: 51-65.
- (29) Wolchok JD, Saenger YM: «Sujets actuels dans le mélanome». *Curr Opin Oncol* **2007**, 19 : 116-20.
- (30) Palmieri Giuseppe, Mariaelena Capone, Maria Libera Ascierto, Giusy Gentilcore, David F Stroncek, Milena Casula, Maria Cristina Sini, Marco Palla, Nicola Mozzillo et Paolo Un Ascierto: «les routes principales à mélanome». *Journal of Translational Medicine*. **2009**, 7: 86.

- (31) Vernez Maxime, Hohl Daniel : « Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011 et après ? ». *Revue Médicale Suisse* **2011** ; 7 :739-46.
- (32) Davies H, Bignell GR, Cox C, P Stephens, Edkins S, S Clegg, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, N Davis, Dicks E, R Ewing, Floyd Y, Gris K, Hall S. et al. : «Les mutations du gène BRAF dans le cancer humain». *Nature* **2002**, 417: 949-54.
- (33) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. «Distinct sets of genetic alterations in melanoma». *N Engl J Med* **2005**; 353: 2135-47.
- (34) Sosman JA, Margolin KA. «Inside life of melanoma cell signaling, molecular insights, and therapeutic targets». *Curr Oncol Rep* **2009**; 11: 405-11.
- (35) Want PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. «Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF». *Cell* **2004**; 116: 855-67
- (36) Goydos JS, Mann B, Kim HJ, Gabriel EM, Alsina J, Germino FJ, et al. «Detection of B-RAF and N-RAS mutations in human melanoma». *J Am Coll Surg* **2005**; 200: 362-70.
- (37) Bloethner S, Chen B, Hemminki K, Muller-Berghaus J, Ugurel S, Schadendorf D, et al. «Effect of common B-RAF and N-RAS mutations on global gene expression in melanoma cell lines». *Carcinogenesis* **2005**; 26: 1224-32.
- (38) Wellbrock C, Marais R. «Elevated expression of MITF counteracts B-RAF stimulated melanocyte and melanoma cell proliferation». *J Cell Biol* **2005**; 170: 703-8.
- (39) Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. «Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma». *Cochrane Database Syst Rev* **2009**; (4): CD004835.
- (40) Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Brahme E, et al. «2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary

cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomized multicentre trial». *Lancet* **2011**; 378: 1635-42.

(41) Rimm DL, Caca K, Hu G, Harrison FB, Fearon ER. «Frequent nuclear/cytoplasmic localization of beta-catenin without exon 3 mutations in malignant melanoma». *Am J Pathol* 1999; 154: 325-9

(42) Reifemberger J, Knobbe CB, Wolter M, Blaschke B, Schulte KW, Pietsch T, et al. «Molecular genetic analysis of malignant melanomas for aberrations of the WNT signaling pathway genes CTNNB1, APC, ICAT and BTRC». *Int J Cancer* **2002** ; 100 : 549-56

(43) Margolin K, Longmate J, Baratta T, et al. «CCI-779 in metastatic melanoma: A phase II trial of the California Cancer Consortium». *Cancer* **2005**; 104 : 1045-8.

(44) Bonnetblanc Jean-Marie : «tumeurs cutanées épithéliale et mélaniques-Mélanomes», *Annales de dermatologie et de vénérologie* (**2012**) 139, A150-A157.

(45) Passeron T.: «Lésions pigmentées». **2011**, Elsevier Masson SAS, 2-0670.

(46) Ries LA, Wingo PA, Miller DS. «The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer». *Cancer* **2000**; 88: 2398-424.

(47) Florian Roquet, Emilie Lanoy: «Epidémiologie et facteurs de risque du mélanome». Revue de la *MTRL*- Ensemble contre le mélanome **2013**.

(48) Guerbaoui M.«Le cancer au Maroc». Épidémiologie descriptive. Casablanca, Édition **2000**.

(49) Benchikhi H, B. Naciri-Bennani, M. Tarwate, F. Hali, K. Khadir, K. Zouhair, S. Azzouzi, S. Zamiat, S. Chiheb: «Évolution de la répartition des cancers cutanés vus dans le service de dermatologie de Casablanca entre les périodes 1971-1991 et 1992-2011». Disponible sur Internet le 26 novembre **2012** doi:10.1016/j.annder.2012.06.052.

- (50)** Institut National du Cancer (INCa), département dépistage/Haute autorité de santé (HAS), service évaluation économique et santé publique/Juillet **2012**. «Les facteurs de retard au diagnostic du mélanome cutané».
- (51)** Lozano R. et al. «Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010». *Lancet* **2012**; 380, p. 2095-128.
- (52)** HAS (Haute autorité de santé) : «Stratégie de diagnostic précoce du mélanome». Service évaluation médico-économique et santé publique-Octobre **2006**
- (53)** Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. «Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors». *Eur J Cancer* **2005**; 41(14): 2040-59.
- (54)** Mortier L, C. Maire: «Le mélanome : toujours un piège, nouveautés thérapeutiques». Entretiens de Bichat 28 septembre **2013**-2.
- (55)** Gaudy Marqueste C, S Monestier, J.-J. Grob : «Mélanome». *Elsevier Masson* **2007**; 98-595-A-10.
- (56)** Gallagher RP, Elwood JM. Sun exposure and the epidemiology of malignant melanoma. In : Gallagher RP, Elwood JM, editors. «Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma». Dordrecht: Kluwer academic ; 1994.p.16-66.
- (57)** Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. «The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation». *N Engl J Med* **1999**; 340: 1341-8.
- (58)** Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietropaolo M, Trimarco G et al. «Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma». *Oncol Rep* **1998**; 5: 905-909.
- (59)** Marie-Pierre Di Cesare, Agnès Antunes, François Truchetet. «Mélanome». *EncyclMéd chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Dermatologie, 98-595-A-10, **2000**, 15p.
- (60)** McCarty JT. «ABCDs of Melanoma». *Cutis* **1995**; 56: 313.

- (61)** MacKie RM. «Clinical recognition of early invasive malignant melanoma». *BMJ* 1990; 301: 1005-6.
- (62)** Marie-Sophie Gautier: «Tumeurs cutanées avec lésions précancéreuses»; *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0724, **2003**, 8p.
- (63)** Piepkorn M, Odland PB. «Quality of care in the diagnosis of melanoma and related melanocytic lesions». *Arch Dermatol* **1997**; 133:1393-1396
- (64)** Thomas L. «Faut- il acheter un dermatoscope ?» *Ann Dermatol Vénereol*. **1996**; 123: 520-524.
- (65)** Castanet Jérôme, JP. Ortonne : «Lésions pigmentées». *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0670, **1998**, 5p.
- (66)** Choi J.N., A. Hanlon, and D. Leffell. **2011**. «Melanoma and nevi: detection and diagnosis». *Curr Probl Cancer*. 35:138-61.
- (67)** Rigel, D.S., R.J. Friedman, A.W. Kopf, and D. Polsky. **2005**. «ABCDE-an evolving concept in the early detection of melanoma». *Arch Dermatol*. 141:1032-4.
- (68)** Luttrell, M.J., R. Hofmann-Wellenhof, R. Fink-Puches, and H.P. Soyer. **2011**. «The AC Rule for melanoma: a simpler tool for the wider community». *J Am Acad Dermatol*. 65:1233-4
- (69)** Frédérique-Anne Le Gal, Laurence Toutous-Trellu, Gurkan Kaya et Denis Salomon: «Lentigo maligna: un mélanome particulier». *Revue Médicale Suisse* **2011**; 7: 765-71.
- (70)** Marie-Françoise Avril: «Aspects cliniques du mélanome cutané» Département de médecine adulte, institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex. Mél : proust@igr.fr - la Revue du praticien.
- (71)** Cricks B, Roujeau JC. «Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Naevus». *Ann Dermatol Vénereol* **2002**; 129: 2S149-2S152.
- (72)** Fraitag S. «Melanocytic nevi in children». *Ann Pathol*. **2004**; 24:587-604.

- (73) Dégardin N, F. Delesalle, L. Mortier, V. Duquennoy-Martinot: «chirurgie des tumeurs cutanées». **2009**, Elsevier Masson SAS
- (74) Wang HW, Liu YH, Zhang GK, Jin HZ, Zuo YG, Jiang GT, et al. «Analysis of 602 Chinese cases of nevus of Ota and the treatment results treated by Q-switched alexandrite laser». *Dermatol surg* **2007**; 33: 455-60.
- (75) Murphy ME, Boyer JD, Stashower ME, Zitelli JA. «The surgical management of spitz nevi». *Dermatol surg* **2002**; 28: 1065-9.
- (76) Zaballos P., S. Puig, Lambrich A. Dermoscopy of dermatofibromas: «A prospective morphological study of 412 cases». *Arch Dermatol* **2008**; 144: 75-83.
- (77) Malveyh J, Puig S, Argenziano G. Dermoscopy report: «proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the international Dermoscopy Society». *J Am Acad Dermatol* **2007**; 57: 84-95.
- (78) Saiag P, J.-J. GROB, E. GROSSHANS : «Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques: Mélanomes». *Ann Dermatol Venereol*, **2002**; 129: 2S143-2S148.
- (79) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. «AJCC Cancer staging manual». New York: Springer, **2010**.
- (80) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. «Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification». *J Clin Oncol* **2009**; 27: 6199-206.
- (81) Batistatou A, Gokoz O, Cook MG, and Massi D. «Mela-noma histopathology report: Proposal for a standardized terminology». *Virchows Arch* **2010**; epub ahead of print
- (82) Marot L. and B Weynand : «Formes anatomocliniques : critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes». Louvain médical Bruxelles. Vol. 126, no. 6, pp. 201–209, **2007**.
- (83) Clarisse MARMEUSE : «Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique». Thèse présentée pour l'obtention le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie le 11 décembre **2012**.
- (84) Balch CM. «Microscopic satellites around a primary melanoma: Another piece of the puzzle in melanoma staging». *Ann Surg Oncol* **2009**; 16: 1092-4.

- (85)** Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, et al. « Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma». *Cancer* 1996; 77: 1303-10
- (86)** Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, et al. « Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma ». *Arch Dermatol* **2001**; 137: 1169-73.
- (87)** Barnhill RL, Lugassy C. «Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: Description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread». *Pathology* **2004**; 36: 485-90.
- (88)** Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, et al. «Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes». *Mod Pathol* **2005**; 18: 1232-42
- (89)** Fohn LE, Rodriguez A, Kelley MC, et al. «D2-40 lymphatic marker for detecting lymphatic invasion in thin to intermediate thickness melanomas: Association with sentinel lymph node status and prognostic value – a retrospective case study». *J Am Acad Dermatol* **2011**; 64: 336-45
- (90)** Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. «Sentinel- node biopsy or nodal observation in melanoma». *N Engl J Med* **2006**; 355: 1307-17.
- (91)** Bailly C, B. Fervers, and S. Negrier: «Mélanome cutané». Standards, Options et recommandations (SOR). Copyright FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), **1998**. Pages 39, 40, 41, 42.
- (92)** Beylot-Barry Marie. «Marges d'exérèse carcinologique en chirurgie dermatologique». *EMC-Dermatologie* **2013**; 8(2):1-8 (Article 98-990-A-20).
- (93)** Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, Cupissol D, Dalac S, Danimio A, Dreno B, Grob JJ, Leccia MT, Renaud-Vilmer C et Bosquet L. «Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO». Marges d'exérèse. *Ann Dermatol Venereol* **2005**; 132: 10S16-20S.

- (94)** Mouawad R., M. Sebert, J. Michels, J. Bloch, J.P. Spano, and D. Khayat. «Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies». *Crit Rev Oncol Hematol* **2010**. 74:27-39
- (95)** Testori, A., P. Rutkowski, et al. (2009). «Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma». *Ann Oncol* 20 Suppl 6: vi22-29.
- (96)** Garbe, C., K. Peris, et al. (2010). «Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline». *Eur J Cancer* 46(2): 270-283.
- (97)** Khan N., MK. Khan, et al. (2011). «The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(3): 645-654.
- (98)** Guichard S: «chirurgie des tumeurs cutanées». Techniques chirurgicales. Elsevier paris 1999; *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 45-140.
- (99)** InCA. 2010. «Les traitements du mélanome de la peau». Cancer info. Soutien financier. *La Ligue*.
- (100)** Marianne Laforest, B.Pharm., M.Sc: «Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique». *Phramactuel* **2013**; 46 (2).
- (101)** Couzin -Frankel Jennifer: «Immunothérapie du cancer». *Sciences*; 20 Décembre**2013**: Vol. 342 no. 6165 pp 1432,1433 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432
- (102)** Dreno B : «Interféron et mélanome malin». *Revue de médecine interne* 23 suppl. 4 (2002) 489s-493s.
- (103)** Eurocancer **2013**, *John Libbey Eurotext*, Paris, articles 2013, pp. 123-125: «Mélanome malin: que faire devant une atteinte infraclinique». Le curage ganglionnaire en 2013: état et perspectives.
- (104)** Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de YERVOY (ipilimumab) **2013**. N° de contrôle : 160981, page 2.
- (105)** Melinda Yushak, MD, MPH¹, Harriet M. Kluger, MD¹, Mario Sznol, MD¹ : Article de revue «Les progrès dans le traitement systémique du mélanome

métastatique». 15 mai **2013**. ¹Yale Cancer Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

(106) PLoS ONE: « Intralesional Injection of Rose Bengal Induces a Systemic Tumor-Specific Immune Response in Murine Models of Melanoma and Breast Cancer». 17 Jul **2013** DOI:10.1371/journal.pone.0068561.

(107) Garnier G. Source : Roche Pharma. Communications de G. Garnier (Roche), J.-J. Grob (La Timone, Marseille), J.-F. Emile (Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt), C. Robert (IGR, Villejuif). Revue FRANCOPHONE des LABORATOIRES - MAI **2012** - N° 442.

(108) Mortier L : «Thérapies ciblées dans le mélanome métastatique». Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 210_Novembre **2011**.

(109) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A et al. «Updated overall survival results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing the BRAF inhibitor, vemurafenib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAF V600Emutated metastatic melanoma». Conférence annuelle de l'ASCO, ASCO, Chicago, IL, USA, lundi 4 juin **2012**, oral abstract session.

(110) Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS et al. «Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib». *N Engl J Med* **2012**; 366: 707-14.

(111) Véronique QUILLIEN, Thierry LESIMPLE, Louis TOUJAS: «Thérapies cellulaires vaccinales dans le mélanome». *Bull Cancer* **2003**; 90 (8-9): 722-33. Dossier thématique © John Libbey Eurotext.

(112) O'Neill DW., S. Adams, and N. Bhardwaj. **2004**. «Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer». *Blood*. 104: 2235-46.

(113) Dan Ferber, Wyss institute communications: «Cross-disciplinary team from Harvard University and Dana-Farber Cancer Institute brings novel therapeutic cancer vaccine to human clinical trials». Le 6 sept. **2013**. <http://wyss.harvard.edu/viewpressrelease/122>

- (114) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. «Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial». *Lancet* **2012**; 380: 358-65.
- (115) American Society of Clinical Oncology (ASCO): «MÉLANOME: Un candidat médicament, le trametinib, réduit de moitié le risque de décès». Actualité publiée le 04-06-**2012**.
- (116) New England Journal of Medicine (NEJM): «MÉLANOME: Un cocktail de médicaments pour réduire la tumeur de 80%». Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369 online June 2 **2013**.
- (117) Hugo Cazenave: «Mélanome: prévention et dépistage»; Revue de la *MTRL*- Ensemble contre le mélanome **2013**.
- (118) Jérémy GOTTLIEB, *Dermatologie Vénérologie*; Editions VERNAZOBRES-GREGO. Juin **2011**- ISBN: 987-2-8183-0337-5.
- (119) Solassol J, Guillot B, Maudelonde T. «Les marqueurs pronostiques circulants du mélanome : profils protéomiques et études cliniques». *Ann Biol Clin* **2011** ; 69(2) : 151-7 doi:10.1684/abc.2011.0523.
- (120) Angela Sandru, Silviu Voinea, Madalina Bolovan, Sabin Cinca, Cristian Bordea et Alexandru Blidaru: «The significance of serum S100, MIA and LDH in cutaneous malignant melanoma». *ROM. J. BIOCHEM.*, 48, 1, 75–88 (**2011**).
- (121) Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschman HR. «S100 protein is present in cultured human malignant melanomas». *Nature* 1980 ; 286 : 400-1.
- (122) Jean-Louis BEAUDEUX, PU-PH, Féd. De Biochimie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière: «La protéine S-100B, biomarqueur des lésions cérébrales aiguës et du mélanome malin». *Neuro/Dermatologie; Journal d'information biomédicale* - N° 73- Novembre **2005**
- (123) Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. «The S100 protein family: history, function, and expression». *Brain Res Bull* 1995; 37: 417- 29.
- (124) Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. «S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients». *Ann Surg Oncol* **2009**; 16: 3455-62.

- (125) Egberts F, Hitschler WN, Weichenthal M, Hauschild A. «Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse». *Melanoma Res* **2009**; 19: 31-5
- (126) Biomnis-Précis de biopathologie analysés médicales spécialisées-**2012**.
- (127) Benabdesselam O, Ziani S, Beaudeau JL. «La protéine S-100B: biomarqueur de diagnostic et de suivi de lésions cérébrales aiguës». *Spectra Biol* **2007**; No 158: 40-45.
- (128) Gelineau M. C, N. Badel, I. Denis, L. Thomas, B. Poggi: «Suivi biologique du mélanome humain par deux marqueurs sériques : MIA et PS100B». *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (**2002**) 153-159.
- (129) Sapin V. et al. «Reference ranges for serum S100B protein during the first 3 years of life». *Clin Chem* **2011**; 10(11): 927- 9.
- (130) Bosserhoff AK.: «Melanoma inhibitory activity (MIA): an important molecule in melanoma development and progression». *Pigment Cell Res.*, 18, 411–416 (**2005**).
- (131) Blesch A, Bosserhoff AK, Apfel R, Behl C, Hessdoerfer B, Schmitt A, et al. «Cloning of a novel malignant melanoma-derived growth regulatory protein, MIA». *Cancer Res.*, 54, 5695–5701 (1994).
- (132) Bosserhoff A, Golob M, Buettner R, Landthaler M, Hein R. «MIA. Biological Functions and clinical relevance in malignant melanoma». *Hautarzt*, 49, 762–769 (1998).
- (133) Loppin M, Quillien V, Adamski H, Ollivier I, Garlantézec R, Chevrant-Breton J. «Protein S100 beta and Melanoma Inhibitory Activity: a prospective study of their clinical value for the early detection of metastasis in malignant melanoma». *Ann. Dermatol. Venereol.* 134, 535–540 (**2007**).
- (134) Cao MG, Auge JM, Molina R, Martí R, Carrera C, Castel T, et al. «Melanoma inhibiting activity protein (MIA), beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase (LDH) in metastatic melanoma». *Anticancer Res.*, 27, 595–599 (**2007**).

- (135)** Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta HJ, Meier F, Rassner G, Schittek B. «Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of highrisk melanoma patients». *Cancer*, 97, 1737–1745 (**2003**).
- (136)** Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wüst K. «Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase». *Br. J. Cancer*, 91, 699–702 (**2004**).
- (137)** Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, Hatta N, Kiyohara Y, Nakayama J, Ono T, Saida T, Takata M, Tsuchida T, Uhara H, Yamamoto A, Yamazaki N, Naito A, Ito S. «Evaluation of 5-S-cysteinyl-dopa as a marker of melanoma progression: 10 years experience». *Melanoma Res* **2002**; 12: 245-253 [PMID: 12140381].
- (138)** Mouawad R, Spano JP, Khayat D. «Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009». *Melanoma Res* **2010**; 20: 67-76 [PMID: 20093989 DOI: 10.1097/CMR.0b013e328335a8c1].
- (139)** Wang YN, Yuki Yamamoto, Fukumi Furukawa: «Potential biomarkers for malignant melanoma». *World Journal of Dermatology* **2013** November 2; 2(4): 44-50. ISSN 2218-6190. Doi : 10.5314/wjd.v2.i4.44
- (140)** Stoitchkov K, T. Le Bricon: «Marqueurs biologiques actuels de progression du mélanome cutané». *Annales de biologie clinique*, Volume 58, Numéro 2, 157-65, Mars-Avril **2000**, Revues générales.
- (141)** Bosserhoff AK, Kaufmann M, Kaluza B et al. «Melanoma-inhibiting activity, a novel serum marker for progression of malignant melanoma». *Cancer Res* 1997; 57: 3149-3153 [PMID: 9242442].
- (142)** Kelley MC, Gupta RK, Hsueh EC, Yee R, Stern S, Morton DL. «Tumor-associated antigen TA90 immune complex assay predicts recurrence and survival after surgical treatment of stage I-III melanoma». *J Clin Oncol* **2001**; 19: 1176-1182 [PMID: 11181684].

- (143) Ramos-Vara JA, Beissenherz ME, Miller MA, Johnson GC, Pace LW, Fard A, Kottler SJ (2000). «Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases». *Vet Pathol*, 37(6), 597-608
- (144) Park DJ, Lenz HJ. «The role of proteasome inhibitors in solid tumors». *Ann Med* 2004 ; 36 : 296- 303.
- (145) Jean-Philippe Spano, Jacques Olivier Bay 2005: «L'inhibition du protéasome : un nouvel espoir dans le domaine des thérapies ciblées en hématologie». *Bull Cancer* vol. 92 n° 5, mai 2005.
- (146) Laurent Henry, Lavabre-Bertrand T, Douche T, et al. «Diagnostic value and prognostic significance of plasmatic proteasome level in patients with melanoma». *Exp Dermatol* 2010; 19: 1054–9.
- (147) Laurent Henry, Cécile Fabre, Isabelle Guiraud, Sophie Bastide et al.: «Clinical use of p-proteasome in discriminating metastatic melanoma patients: Comparative study with LDH, MIA and S100B protein». *International Journal of Cancer (IJC)*, Article first published online: 15 JAN 2013 DOI: 10.1002/ijc.27991. Volume 133, Issue 1, pages 142–148, July 2013
- (148) Egidy G, Julé S, Campagne C, Sastre-Garrau X et al.: «Développer la recherche translationnelle et clinique française dans le mélanome – Résumé des interventions». Institut National du Cancer, séminaire du 6 Mai 2010. Ce document s'inscrit dans la mise en œuvre du plan Cancer 2009-2013. Mesure 4.
- (149) Campagne C, Jule S, Estrada M, Bernex F, Egidy G: «Actualités sur le mélanome cutané. A la recherche d'un marqueur de malignité». *Pratique médicale et chirurgicale de l'animale de compagnie* (2010) 45, 3-7. Elsevier Masson SAS. Doi: 10.1016/j.anicom.2010.01.001.
- (150) Greco M, Mitri MD, Chiriaco F, Leo G, Brienza E, Maffia M. «Serum proteomic profile of cutaneous malignant melanoma and relation to cancer progression: association to tumor derived alpha-Nacetylgalactosaminidase activity». *Cancer Lett* 2009; 283: 222-9.
- (151) Keromnes N, R. Abgral, P.-Y. Le Roux, B. Sassolas et al.: «Impact clinique et thérapeutique de l'acquisition corps entier en TEP/TDM au 18F-FDG

chez les patients suivis pour mélanome malin». *Médecine Nucléaire* 37 (2013) 26–34. *Elsevier Masson*.

(152) Cachin F, Chezal J.-M, E. Miot-Noirault, N. Moins et al. «Nouveaux traceurs TEMP: exemple des traceurs protéoglycanes et de la mélanine». *Médecine Nucléaire* 33 (2009) 161–167. *Elsevier Masson*.

(153) Chehade F, N. Moins, MF Morceau, P. Labarre et al.: «Secondary ion mass spectrometry as a tool for investigating radiopharmaceutical distribution at the cellular level: the example of I-BZA and (14) C-I-BZA». *J Nucl Med* 2005; 46: 1701-6.

(154) Assurance maladie, nombre d'ETM et taux d'incidence des principales localisations des tumeurs malignes, année 2011. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/tableauV_2011.pdf

(155) Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. «Cutaneous melanoma». Dans: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, rédacteurs. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: 'principles & practice of oncology'*. 9e éd. Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p.1643-91.

(156) Eggermont A. MM, Suci S, Testori A, et al. «Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and 18991». *Eur J Cancer* 1990 - 2012; 48: 218-25.

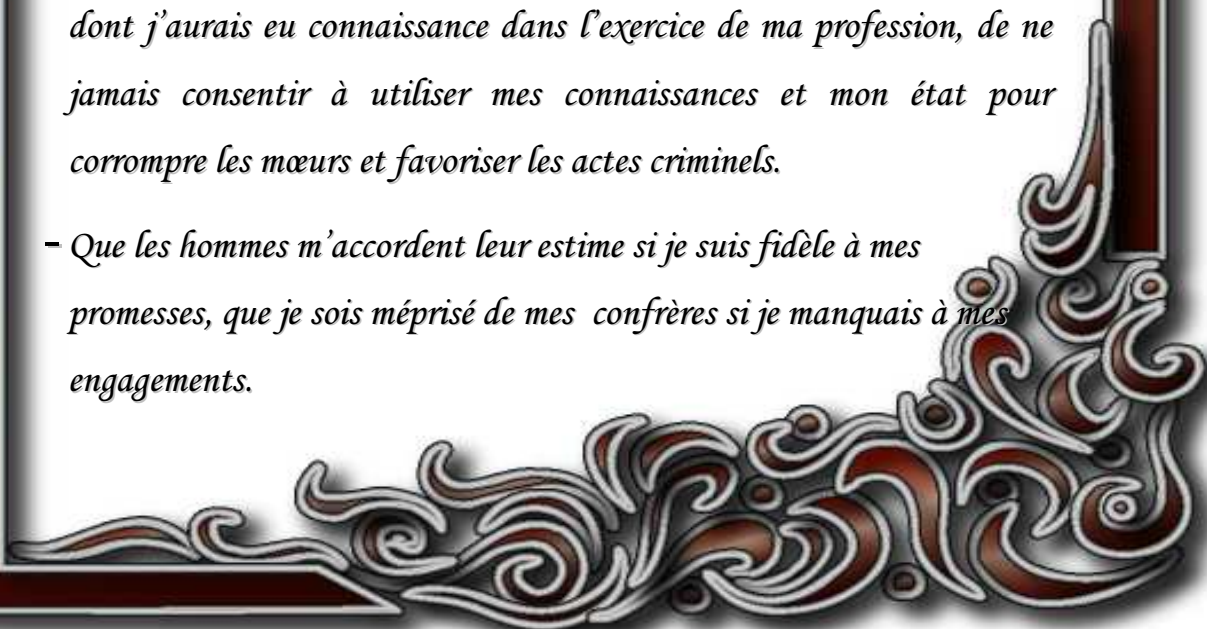
(157) New England Journal of Medicine (NEJM): «MÉLANOME: Une combinaison de 2 médicaments efficace contre la résistance au traitement». Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. September 29, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1210093.

(158) Wilson LL, Tran L, Morton DL, Hoon DS. «Detection of differentially expressed proteins in early-stage melanoma patients using SELDI-TOF mass spectrometry». *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 317-22.

(159) Revel A, Revel C, G. Dolivet, N. Gillet et al.: «La TEP-TDM au 18FDG a-t-elle un intérêt dans la stadification ganglionnaire des mélanomes malins cutanés cervicofaciaux bénéficiant de la technique du ganglion sentinelle ? À propos de 22 cas». *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 528–539. *Elsevier Masson*

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الاستفادة من العلاجات العالية والمؤشرات الحيوية

في دعم سرطان الجلد المنتشر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: نهاد أعدجو

المزودة في: 12 ماي 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سرطان الجلد، سرطان الجلد المنتشر - العلاج المستهدف - المؤشرات
الحيوية، PS100B

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: محمد بوي

أستاذ في الأمراض الجلدية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم