



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ Λ +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°261/21

**CHIRURGIE D'EXERERE DES MÉLANOME**  
**CORRÉLATION ENTRE MARGES D'EXERERE ET TAUX DE RÉCIDIVES**  
(à propos de 49 cas)

THÈSE  
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/07/2021

PAR  
Mme. AZARKAN BOUTAYNA  
Née le 03 Octobre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Mélanome – Marge d'exérèse – Récidive – Breslow – Clark – Survie globale

JURY

M. EL MRINI ABDELMAJID .....PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM .....

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. EL IDRISSE MOHAMMED .....

Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie

Mme. HAMMAS NAWAL .....

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

JUGES

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	14
Partie 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	19
I. Définition et Historique du Mélanome.....	20
1. Les premières descriptions de tumeurs noires.....	21
2. Identification de la mélanose .....	22
3. Introduction de l'appellation mélanome .....	26
4. L'apport majeur de Jonathan Hutchinson et de William Dubreuilh .....	26
5. Seconde moitié du XXe siècle : rôle du soleil et apport de l'histologie.....	27
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE : HISTO-PATHOLOGIE DU MELANOME .....	29
1. Histologie de la peau.....	29
1.1. L'épiderme : .....	30
1.2. La jonction dermo-épidermique :.....	36
1.3. Le derme : .....	37
1.4. L'hypoderme et les annexes cutanée :.....	38
1.5. Particularités de la région palmo-plantaire.....	41
2. Vascularisation et innervation :.....	41
3. Développement normal des mélanocytes .....	42
4. Histogénèse du mélanome .....	46
4.1. Physiopathologie cellulaire .....	46
4.2. Physiopathologie moléculaire.....	51
4.3. Intérêt de l'étude moléculaire du gène BRAF et C Kit dans le mélanome.....	55
4.4. Les Voies de Signalisation.....	57
4.5. Immunité Et Mélanomes : .....	61
III. DIAGNOSTIC POSITIF .....	63
1. L'anamnèse.....	63

2. L'examen clinique .....	64
3. Dermoscopie.....	66
IV. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE.....	68
1. Prélèvements et techniques de l'examen :.....	68
2. Le diagnostic positif histologique du mélanome :.....	69
3. Les Facteurs histo-pronostiques :.....	71
3.1. Epaisseur maximale selon Breslow : .....	71
3.2. Niveau d'invasion selon Clark : .....	72
3.3. L'ulcération : .....	74
3.4. Phénomènes de régression : .....	74
3.5. Phase de croissance.....	74
V. LES FORMES ANATOMO – CLINIQUES.....	74
1. Mélanome à Extension Superficielle (SSM) .....	74
2. Mélanome Nodulaire : .....	75
3. Le mélanome acro-lentigineux (ALM) :.....	77
4. Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin) .....	80
5. Mélanomes achromiques .....	81
VI. BILAN D'EXTENSION : Standards et recommandations .....	82
VII. CLASSIFICATION .....	89
1. Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération) : catégorie T 90	
2. L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases en transit ou de micrométastases : catégorie N [116].....	91
3. La présence ou non de métastases à distance : catégorie M [116] .....	92
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	94

1. Les tumeurs mélanocytaires : .....	94
2. Lésions non mélanocytaires : .....	97
<b>IX. EVOLUTION .....</b>	<b>99</b>
1. Récidive locale.....	99
2. Récidive loco-régionale .....	100
3. Métastases : .....	100
<b>Partie 2 : PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>103</b>
I. Patients.....	104
II. Considérations éthiques .....	105
III. But de l'étude .....	106
IV. Type et période de l'étude : .....	106
V. Recueil des données et fiche d'exploitation .....	107
<b>Partie 3 : Résultats .....</b>	<b>111</b>
I. Caractéristiques démographiques.....	112
II. Type histologique et Localisation.....	113
III. Facteurs de risque .....	114
IV. Etude Clinique.....	114
V. L'étude histologique .....	115
1. Aspects macroscopiques des Mélanomes selon leurs localisations : .....	115
2. Aspect microscopiques des Mélanomes selon leurs localisations :.....	117
VI. Bilan d'extension : .....	118
VII. Traitement : .....	119
VIII. Evolution :.....	120
1. Le taux de récurrence : .....	120
2. Reprise chirurgicale.....	120

3. Rémission : .....	120
<b>Partie 4 : DISCUSSION .....</b>	<b>122</b>
I. Epidémiologie descriptive : .....	123
1. Variation géographique dans le Monde : .....	123
2. Le sex-ratio : .....	126
3. Mortalité .....	126
4. L'âge de survenue : .....	127
5. La Topographie .....	127
II. Epidémiologie analytique .....	129
1. Facteurs de risque intrinsèques : .....	129
2. Facteurs de risque extrinsèques : .....	132
III. Pronostic.....	135
1. Critères cliniques : .....	135
2. Critères histologiques .....	137
3. Type histologique.....	139
4. Critères accessoires.....	141
5. Critères biologiques .....	141
IV. TRAITEMENT .....	145
1. Moyens Thérapeutiques : .....	145
1.1. Traitement Chirurgical : .....	145
1.2. Traitement Médical : .....	154
2. Indications thérapeutiques : .....	160
2.1. Actualités du mélanome en 2018 : Recommandations thérapeutiques actuelles .....	160
2.2. Stratégie thérapeutique : traitement du mélanome en fonction du stade :	164

2.3. Marges d'exérèse : Etudes de cas.....	168
2.4. Actualisation des recommandations de prise en charge du Mélanome stade I - III (2016) .....	179
2.5. Curage ganglionnaire prophylactique systématique ou retardé ?.....	189
2.6. Curage ganglionnaire régional ou exérèse du ganglion sentinelle ? .....	193
3. Complications du traitement .....	199
V. SUIVI.....	201
VI. PREVENTION.....	203
CONCLUSION .....	206
RESUME .....	208
BIBLIOGRAPHIE.....	215

## LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee On Cancer
AACR	: American Association For Cancer Research
ALM	: Mélanome Acro-Lentigineux
AMM	: Autorisation De Mise Sur Le Marché
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CSC	: Cellules Souches Cancéreuses
CC	: Couche Cornée
CG	: Couche Granuleuse
CS	: Couche Spinocellulaire
CB	: Couche Basale
DTIC	: Dacarbazine
FNCLCC	: Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer
FGF	: Fibroblast Growth Factor)
GS	: Ganglion Sentinelle
H/F	: Homme/Femme
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
IFN	: Interféron
IL2	: Interleukine 2
IRM	: Imagerie Par Résonnance Magnétique
JDE	: Jonction Dermo-Epidermique
LAK	: Lymphokine Activated Killers
LDH	: Lactate Déshydrogénase

<b>MIA</b>	: Inhibiteur De L'activité Du Mélanome
<b>MU</b>	: Million Unités
<b>PI3K</b>	: Phosphoinositide-3-Kinase
<b>RGP</b>	: Radial Growth Phase
<b>SFD</b>	: Société Française De Dermatologie
<b>SOR</b>	: Standards Options Recommendations
<b>SSM</b>	: Superficiel Spreading Melanoma
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: Tomographie A Emission De Positions
<b>TIL</b>	: Tumor Infiltrating Lymphocytes
<b>TGF</b>	: Beta Transforming Growth Factor B
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>UICC</b>	: Union International Contre Le Cancer
<b>UEM</b>	: Unité Epidermique De Mélanisation
<b>UV</b>	: Ultraviolet
<b>VGP</b>	: Vertical Growth Phase
<b>XP</b>	: Xeroderma Pigmentosum

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Sur les Mélanoses. Laennec. Article princeps de 1812

Figure 2 Le cancer anthracine. Alibert Nosologie naturelle, 1817

Figure 3 Le cancer mélané Alibert Nosologie naturelle, 1817

Figure 4 : représentation schématique de l'indice de Clark et Breslow

Figure 5 : Coupe Histologique de la Peau

Figure 6 : Coupe Schématique de la Peau

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

Figure 8 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique

Figure 9 : Représentation schématique du mélanocyte (FIG 4A) . Aspect du mélanocyte en microscopie électronique (FIG 4B)

Figure 10 : Coupe histologique de la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme

Figure 11 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B)

Figure 12 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration (A) et en microscopie électronique (B)

Figure 13 : Coupe Schématique du Derme

Figure 14 : Structure de la glande sébacée

Figure 15 : Représentation schématique des annexes cutanées

Figure 16 : Anatomie de l'ongle

Figure 17: Schéma de l'Unité Epidermique Mélanocytaire

Figure 18: Schéma de la différenciation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes

Figure 19 : Voies de synthèse des mélanines

Figure 20 : coupe histologique des deux phases d'évolution du mélanome

Figure 21: Modèle de développement linéaire du mélanome

Figure 22: Les différents modèles de progression du mélanome

Figure 23: Sélection clonale et théorie des cellules souches cancéreuses

Figure 24: Principales voies impliquées dans le mélanome

Figure 25 : Voie RTK-Ras-Braf

Figure 26 : la voie de C Kit

Figure 27 : Rôle du C kit dans la physiopathologie du mélanome

Figure 28 : Les voies de signalisation impliquées dans le développement du mélanome

Figure 29 : règle de l'ABCDE

Figure 30 : différence clinique entre un naevus et un mélanome

Figure 31 : Les sept structures dermoscopiques de base pour le diagnostic de mélanome

Figures 32 - 33 - 34 : aspects dermoscopiques du mélanome

Figure 35 : la mesure d'épaisseur du Mélanome selon l'indice de Breslow

Figure 36 : Niveaux d'invasion de Clark

Figure 37 Niveaux d'invasion de Clark, Mihm, Mc Govern.

Figure 38 : corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow

Figure 39: Mélanome de type SSM

Figure 40 : Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès : Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire

Figure 41 : Mélanome acrolentigineux (aspect clinique et dermoscopique)

Figure 42 : Cicatrice d'exérèse de mélanome après 3 mois de chirurgie. CHU HASSAN II

Figure 43 : Mélanome acro-lentigineux non unguéal service de dermatologie du CHU HassanII

Figure 44 : Mélanome Unguéal. Service de dermatologie CHU HASSAN II

Figure 45 : mélanome unguéal : aspect clinique et dermoscopique (flèche noire signe hutchinson)

Figure 46 : mélanome acral de type unguéal

Figure 47 : Aspects de mélanomes plantaires.

Figure 48 : formes cliniques du mélanome

Figure 49 : Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique typique de mélanome : hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène (A), avec signal doppler diffus (B).

Figure 50 : aspect des métastases d'un mélanome en IRM avec séquence de diffusion

Figure 51 : Nævus mélanocytaire bénin de topographie palmaire

Figure 52 : kératose séborrhéique

Figure 53 : carcinome baso-cellulaire

Figure 54 mélanome acral au niveau du talon droit

Figure 55 : tumeur pigmentée du talon gauche

Figure 56 : tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée du talon droit

Figure 57 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence)

Figure 58 : répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU Hassan II-FES entre 2004 et 2010

Figure 59 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick).

Figure 60 : Evolution d'un mélanome nodulaire au niveau de la jambe. Service de dermatologie Chu HASSAN II de Fès

Figure 61 A- B: Mélanome acral au niveau plantaire bénéficiant d'une exérèse avec limite saine. Clichés iconographiques du Service de Traumatologie et Orthopédie B4

Figure 62 A-B: Mélanome acral bénéficiant d'une exérèse puis couverture par greffe de peau fine. Service de Traumatologie et Orthopédie B4 .

Mélanome acral au niveau du talon bénéficiant d'une exérèse avec limite saine suivie d'une couverture par lambeau neurocutané sural.

Figure 63 : Stratégie de surveillance : recommandations 2005

Figure 64 : Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome 2016

## LISTE DES TABLEAUX

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

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

Tableau 3 : la différence entre un mélanome et un nævus

Tableau 4 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC

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

Tableau 6 : Recommandations sur l'intérêt de PS100 et LDH

Tableau 7 : distribution des résultats de l'étude prospective effectuée au sein de ' The United Kingdom Melanoma Study Group, la différence entre une marge d'exérèse 1cm VS 3cm

Tableau 8-9 : recommandations 2005 pec MM : marges larges VS marges étroites

Tableau 10 : Standards et recommandations des marges d'exérèse du MM en 2005

Tableau 11 : recommandations des marges d'exérèse : actualisation 2016

Tableau 12 -13 : essais randomisés : curage ganglionnaire systématique ou retardé

Tableau 14 - 15 : recommandations de l'exérèse du ganglion sentinelle

# INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules spécialisées dans la production des pigments mélaniques.

Bien qu'il soit le cancer cutané le moins fréquent, le mélanome représente la forme la plus agressive des cancers de la peau en dépassant la plupart des tumeurs solides en terme de capacité à disséminer. C'est une tumeur maligne à haut potentiel métastatique, c'est la principale cause de décès par cancer cutané. Son incidence est en augmentation constante dans tous les pays développés. [1] Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen de 60 ans. L'exposition solaire représente un facteur de risque majeur mais n'explique pas à elle seule toutes les formes cliniques du mélanome. Un phototype clair et la présence d'un grand nombre de nævus sont des facteurs de risque reconnus. Les formes familiales sont rares et impliquent plusieurs gènes de susceptibilité.[2] Le diagnostic repose sur un quadrio : clinique, dermoscopie, histologie et immuno-histochimie. L'interprétation anatomopathologique est souveraine dans l'affirmation du diagnostic, la prise de décision thérapeutique et l'évaluation du pronostic. Sa prise en charge s'adresse aujourd'hui aux praticiens de différentes spécialités : les dermatologues, les chirurgiens traumatologues et les chirurgiens plasticiens. L'exérèse chirurgicale est essentielle en permettant le diagnostic et en assurant le seul traitement potentiellement curatif du mélanome en cas de maladie localisée et opérable.

Cependant, pour que la chirurgie d'exérèse soit efficace, elle doit s'adapter au type anatomo-clinique de la tumeur, à son évolutivité potentielle et au terrain sur lequel elle survient. La mauvaise prise en charge du mélanome évolue vers la récurrence locale, qui est un marqueur fort d'agressivité [3]. Au stade métastatique viscéral, les traitements actuels sont peu efficaces. Le pronostic est conditionné par l'indice de

Breslow. Les autres marqueurs pronostiques histologiques incluent l'existence d'une ulcération, le niveau d'invasion selon Clark et le phénomène de régression tumorale. Le mélanome est un véritable problème de santé publique nécessitant l'organisation de sa prévention qui repose sur la modification des comportements à risque, le dépistage précoce et l'exérèse des lésions suspectes. Des recommandations nationales et internationales ont été élaborées pour guider la prise en charge des mélanomes, en termes de marges d'exérèse carcinologique, de modalités d'analyse histologique et de traitements adjuvants et/ou alternatifs. L'application de ces recommandations passe avant toute intervention par une bonne lecture tumorale clinique qui conditionne aussi la qualité de l'exérèse chirurgicale réalisée. La prise en charge du mélanome devrait inclure un passage systématique des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre dermatologues, chirurgiens traumatologues, anatomopathologistes, radiologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, médecins généralistes, médecins nucléaires, et biologistes moléculaires.

# OBJECTIF DE L'ETUDE

Ce travail a consisté à réaliser une étude rétrospective au sein du service de Traumatologie et Orthopédie B4 au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans étalée entre 2014 et 2019 incluant 49 patients. Il a pour principal objectif de mettre le point sur l'agressivité du mélanome à travers son potentiel de récurrence et évaluer l'impact de la marge de sécurité lors des chirurgies d'exérèse sur le taux de récurrence.

Ce travail s'intéresse également aux aspects épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que thérapeutiques des mélanomes. Le but est d'exposer les différents moyens thérapeutiques chirurgicaux à savoir la chirurgie d'exérèse avec marges de sécurité, la technique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle.

L'évolution des connaissances rend nécessaire l'actualisation régulière des recommandations pour la pratique clinique afin de définir, sur la base des données scientifiques de la littérature, des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané, dans l'optique de réduire le taux de récurrence.

Dans notre contexte il faut améliorer les stratégies de prévention, et intensifier les campagnes de sensibilisation et de dépistage dans le cadre d'un registre national du mélanome.

# Partie 1 : RAPPELS

# BIBLIOGRAPHIQUES

## I. Définition et Historique du Mélanome

Mélanome : terme issu du grec « mélas » : noir et « oma »: tumeur [1], [4]. C'est une prolifération néoplasique maligne développée à partir des cellules mélanocytaires (d'origine neuro ectodermique) de la peau et plus rarement des muqueuses, notamment digestives, mais avec un pronostic plus réservé. Le plus souvent de novo et rarement sur un naevus préexistant. Le terme naevus, désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau. Sa localisation acrale, au niveau palmo-plantaire et péri-unguéale représente 3 à 15 % de toutes les localisations cutanées de cette tumeur [1]. Au Maroc, cette localisation constitue la forme prédominante avec une atteinte élective plantaire : 56,8 % de tous les mélanomes cutanés. [5] Ces tumeurs mélanocytaires, sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes, comme les tâches café au lait, et les éphélides du sujet roux. C'est une tumeur rare dont l'incidence est en forte augmentation surtout chez les populations à peau claire, en particulier les tranches d'âge de 30-50 ans. Selon le prix Nobel de littérature Alexandre Soljenitsyne (1918—2008), [4] qui a décrit son expérience personnelle dans *Le pavillon des cancéreux*, le mélanome est la reine des tumeurs malignes.[6] Mais l'histoire du mélanome est récente ; étaient-ils moins fréquents autrefois alors que l'espérance de vie était courte et les conditions d'exposition et de protection vis-à-vis du soleil différentes ? [7]

L'histoire du mélanome remonte à seulement deux siècles. L'identification du mélanome comme entité pathologique revient à Laennec en 1813 (sous le nom de « mélanose ») ; l'apport des médecins français est essentiel, ainsi que celui des anglais, comme Robert Carswell qui a inventé le terme «*melanoma*» en 1838. Les grandes lignes de la connaissance de la maladie ainsi que les règles de traitement sont parfaitement connues et appliquées à la fin du XIXe siècle. Le XXe siècle ne verra que l'affinement des connaissances histologiques, puis cytologiques, génétiques avec notamment les travaux de Dubreuilh, Clark et Breslow.

## **1. Les premières descriptions de tumeurs noires**

Les observations de tumeurs noires semblent curieusement rares avant le XXe siècle.

**Les momies Incas :** La plus ancienne mise en évidence de mélanome a été faite dans les années 1960 sur des squelettes de momies précolombiennes, atteintes de métastases diffuses, datées d'environ 2400 ans. Elles provenaient de Chancay (7 momies) et Chongos (2 momies) au Pérou. [8] On a observé des atteintes osseuses métastatiques, sous forme de lyse, surtout sur le crâne et les extrémités. Sur la peau des momies ont été observées des masses mélaniques arrondies. [8]

**Hippocrate et Rufus d'Éphèse** Le père de la médecine est cité à plusieurs reprises comme ayant évoqué la possibilité de tumeur noire [9]; mais la recherche dans ses œuvres complètes n'a pas abouti. [4]

**A la période classique :** Plusieurs auteurs dont Nathaniel Highmore en 1651, Théophile Bonet en 1679, Henrici et Nothnagel en 1757 auraient également évoqué la tumeur noire. Les recherches n'ont pas abouti à ce jour.

**Le cas célèbre de John Hunter :** Le célèbre chirurgien écossais John Hunter

(1728—1793) est connu pour avoir opéré en 1787 un jeune homme de 35 ans porteur d'adénopathies métastatiques ganglionnaires sous-maxillaires. Il s'interroge sur la lésion qu'il nomme « excroissance fongueuse cancéreuse ». En 1968, une étude microscopique de la pièce a été faite confirmant sa nature mélanique et montrant sa nature secondaire. [6], [10]

## 2. Identification de la mélanose

**René Laennec** (1781 - 1926 ) : Gloire de la médecine française, inventeur de l'auscultation avec son stéthoscope, fait une présentation devant la faculté de médecine de Paris en 1806 intitulée. *Sur les mélanôses* (sic). [11] Elle sera publiée en 1812 [12]. Laennec individualise la maladie comme une entité pathologique à part entière ; il propose alors l'appellation « mélanose » pour désigner cette tumeur noire, à partir du grec *melas* : noir. Il décrit des métastases médiastinales [4] ( Fig1).

**Guillaume Dupuytren** (1777—1835) : Grand anatomiste et chirurgien, est à l'origine de l'appellation « cancer noir ».

**Jean-Louis Alibert** (1768—1837) : Il illustre en 1817 dans la Nosologie naturelle le mélanome sous deux appellations : le cancer anthracine et le cancer mélané. [4]

Le cancer anthracine (Fig. 2), nommé ainsi par Jurine de Genève,

- « . . .quand on opère avec l'instrument tranchant : la maladie repullule quelques temps après son extirpation, malgré le soin qu'on a pris de faire disparaître jusqu'à ses moindres traces ». Le malade finit par succomber. [4]

Le cancer tubéreux ou mélané (Fig. 3) est ' l'une des plus affreuses dégénérescences que puisse offrir l'étude approfondie des hôpitaux '

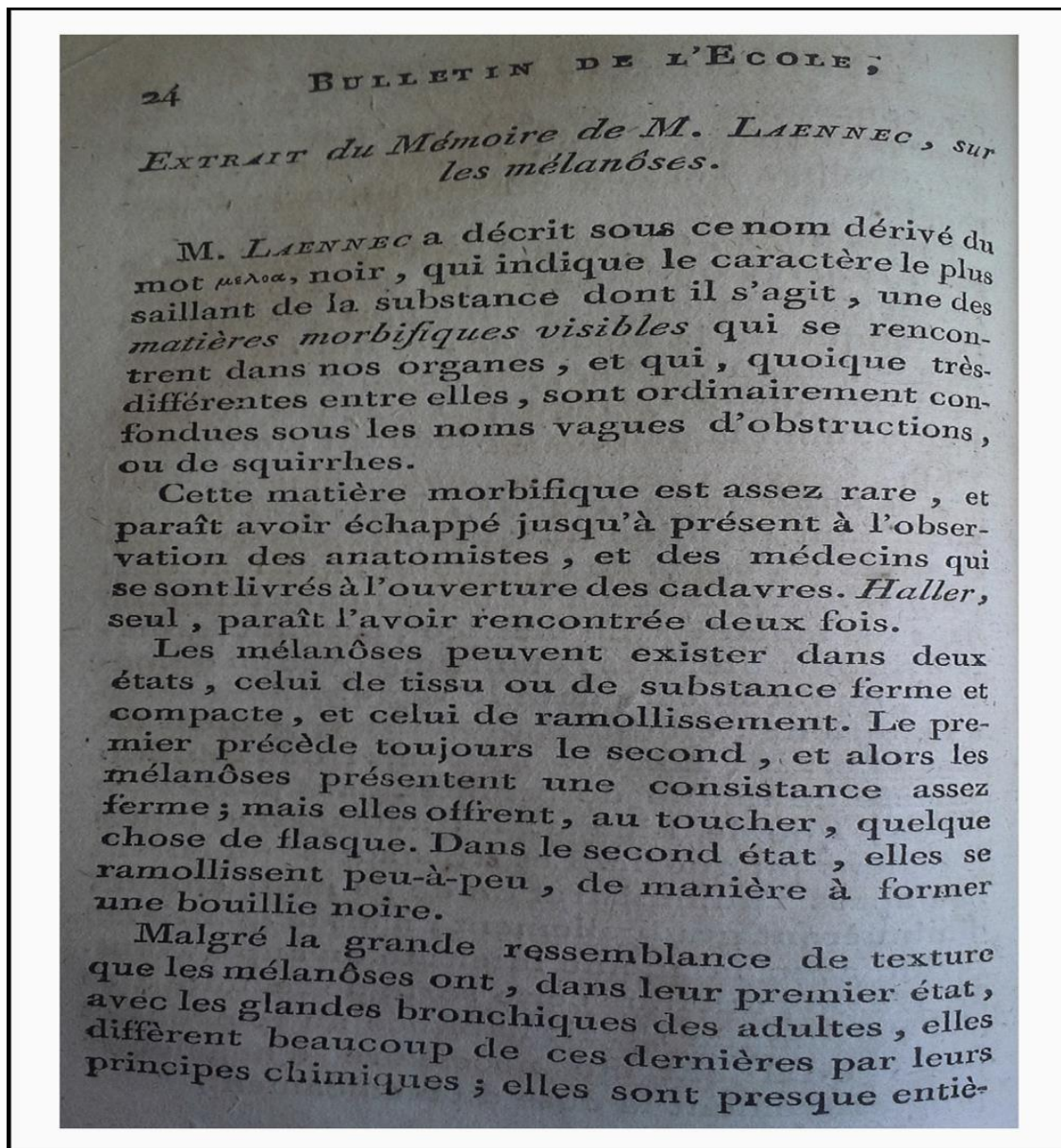


Figure 1. Sur les Mélanoses. Laennec.

Article princeps de 1812



Figure 2. Le cancer anthracine. Alibert Nosologie naturelle, 1817.

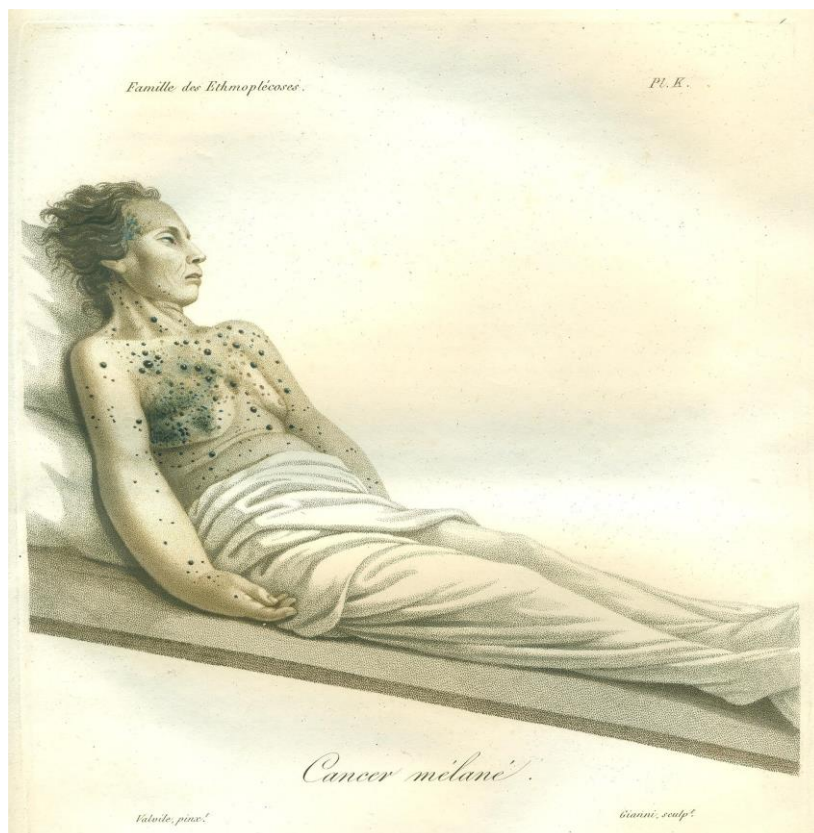


Figure 3. Le cancer mélané  
Alibert Nosologie naturelle, 1817.

**William Norris** (1792—1877) Médecin anglais, il publie le premier cas de mélanome avec métastases abdominales, pulmonaires, cardiaques et cérébrales ; mais il parle de « *fongoïd disease* ». Après de nombreuses années d'observations, il fait le point à partir de 8 cas et conclut que :

- Il y a une relation entre les mélanomes et les nævus ;
- La maladie est plus commune dans les lieux industriels que ruraux ;
- Les patients atteints sont le plus souvent des blonds au teint clair ;
- Il fait le lien entre mélanome et hérédité
- Un traumatisme peut accélérer la croissance tumorale ;
- Le meilleur traitement est une exérèse précoce et large de la tumeur initiale, avec une marge de tissu sain.

Il signale le cas d'une famille où plusieurs membres sont porteurs de nævus multiples et où certains ont présenté un mélanome métastatique.[13]

Cliniquement, il précise la possibilité d'une lésion achromique.[4]

**Thomas Fawdington** (1795—1843) En 1826, il publie *A case of melanosis, with general observations on the pathology of the interesting disease*, dans lequel il décrit un mélanome oculaire chez un homme de 30 ans ayant reçu un souffle dans cet oeil. En l'absence d'indications thérapeutiques, il ne propose qu'un traitement palliatif. [14]

### 3. Introduction de l'appellation mélanome

**Robert Carswell** (1793—1857) : Il est retenu comme l'inventeur du terme "melanoma" en 1838. [15] Son œuvre maîtresse est le *Pathological Anatomy. Illustrations of the elementary forms of disease*, publié en 1838. [16] Il classe les mélanomes en deux groupes : les vraies mélanoses et les fausses mélanoses (des poumons). Les quatre aspects des vraies mélanoses sont les punctiformes, les formes tuberculeuses, les stratiformes et les formes liquides.

### 4. L'apport majeur de Jonathan Hutchinson et de William Dubreuilh

**Jonathan Hutchinson** (1828—1913) : En 1857 il décrit un mélanome du gros orteil découvert à la suite d'un panaris unguéal, puis en 1886 il expose un rapport sur le panaris mélanique sous le nom de « *melanotic whit-low* », c'est-à-dire le mélanome sous-unguéal tardivement diagnostiqué car souvent confondu avec une blessure traumatique. [18] Dans ce très court article, il décrit également un signe diagnostique : la présence de « *a little border of coal-black colour* » au sommet de l'ongle enflammé, à l'origine du « signe de Hutchinson ». [17]

**William Dubreuilh** (1857—1935) En 1894 Il décrit le « lentigo malin des vieillards » en se référant à l'article d'Hutchinson antérieur de quelques mois. Son observation débute par une macule noire variable de forme et d'étendue, au voisinage de laquelle peut apparaître tôt ou tard une tumeur maligne. La couleur varie « du sépia au noir », la tumeur grossit et peut récidiver après exérèse, pourtant de règle. Il parle alors de « mélanose circonscrite précancéreuse » ; la dégénérescence se faisant sous forme de « carcinome » (tumeurs épithéliales différentes des épithéliomes, selon la terminologie de l'époque). [19]

**Herbert Snow** (1847—1930) : Le chirurgien londonien en 1892, recommande le

traitement du mélanome par exérèse et excision préventive du ganglion. [20] Il pense que la seule ablation du mélanome primitif n'est pas efficace . « *it is essential to remove, whenever possible, those lymph glands which first receive the infective protoplasm* ». [21]

## 5. Seconde moitié du XXe siècle : rôle du soleil et apport de l'histologie

**Robert Degos** (1904—1987) : Le rôle du traumatisme des nævus, ou de leur exérèse, est considéré comme à l'origine de la transformation maligne. La mise à jour de 1960 ne cite que les nævo-carcinomes et recommande l'électrocoagulation, associée ou non à la radiothérapie. [22] Le terme de mélanome malin devient courant à partir de la mise à jour de 1975; toute biopsie est formellement proscrite.

**Wallace Clark** (1924—1997) : L'américain donne en 1960 une échelle de classification, dans un but pronostique, basée sur l'examen histologique. [23] Ce système, appelé les niveaux de Clark, est basé sur l'extension de l'invasion en cinq niveaux dans la peau et le tissu sous-cutané. Le pronostic est directement corrélé à la profondeur de l'atteinte. Ainsi, le taux de guérison à cinq ans est supérieur à 99 % lorsque le mélanome est de stade Clark I (mélanome in situ), mais tombe à 55 % pour un niveau V.

**Alexander Breslow** (1928—1980) : L'Américain observe en 1970 que le pronostic du mélanome cutané est en fonction à la fois de la taille de la tumeur et du niveau d'invasion [24] ; l'épaisseur de la tumeur étant la plus significative des mesures. [25] L'indice de Breslow correspond à la hauteur verticale totale du mélanome. Ce travail pionnier de Clark et Breslow est toujours d'actualité. De nouvelles thérapeutiques apparaissent : après les échecs de la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie est proposée à partir des années 1970, notamment la BCG thérapie

avec l'américain Donald L. Morton [26].

Elle connaîtra son heure de gloire avant de disparaître provisoirement

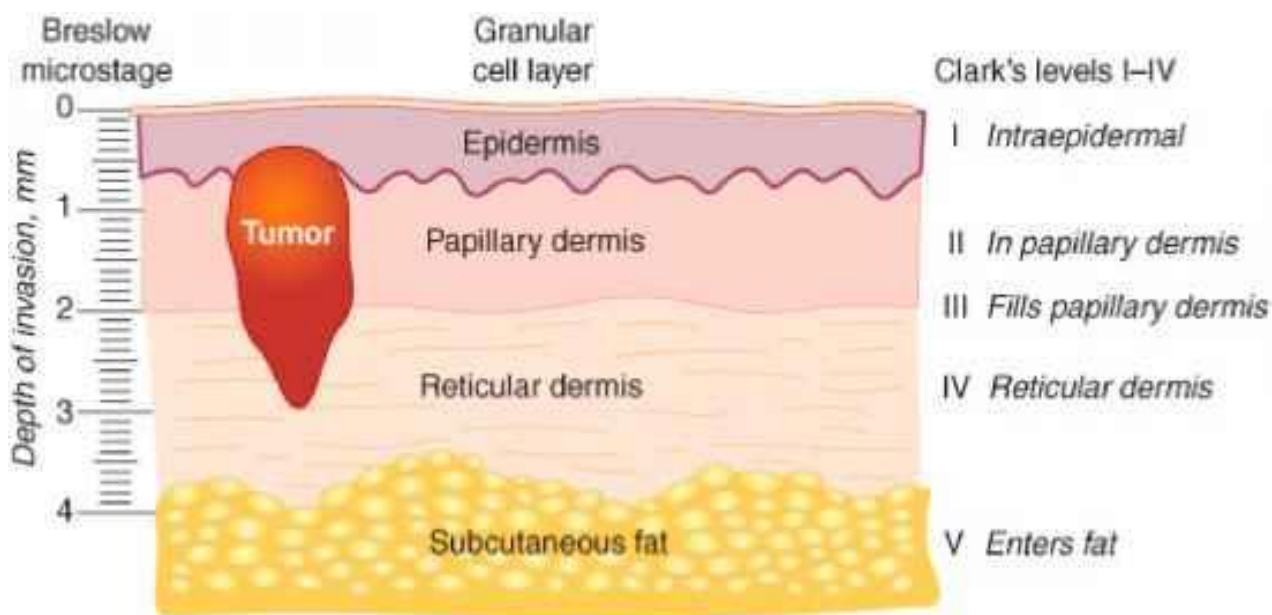


Figure 4 : représentation schématique de l'indice de Clark et Breslow [27]

## II. RAPPEL HISTOLOGIQUE : HISTO-PATHOLOGIE DU MELANOME

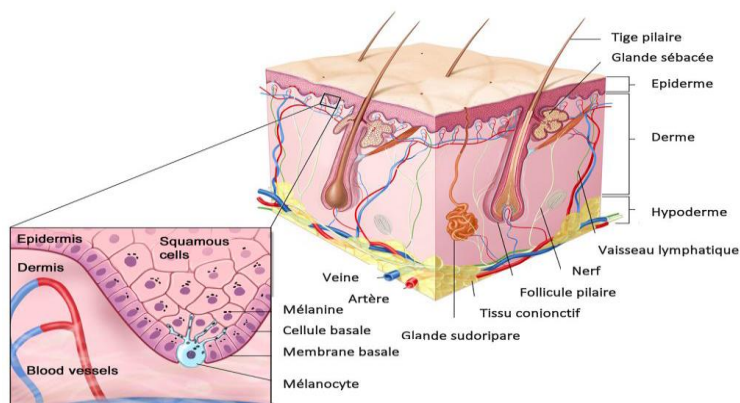
### 1. Histologie de la peau

La peau est un organe recouvrant la surface du corps, elle comporte trois couches, de la superficie vers la profondeur l'épiderme, le derme et l'hypoderme. (Figure 5). Ses trois couches tissulaires sont d'origine embryonnaires différentes. [28] Elle constitue l'organe le plus lourd (3 à 4 Kg) et le plus étendu du corps humain (1,5 à 2 m<sup>2</sup>). Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions: [29]

- Fonction de protection contre les différents types d'agression de l'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).

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

eccrines. **Figure 6 : Coupe Schématique de la Peau [30]**



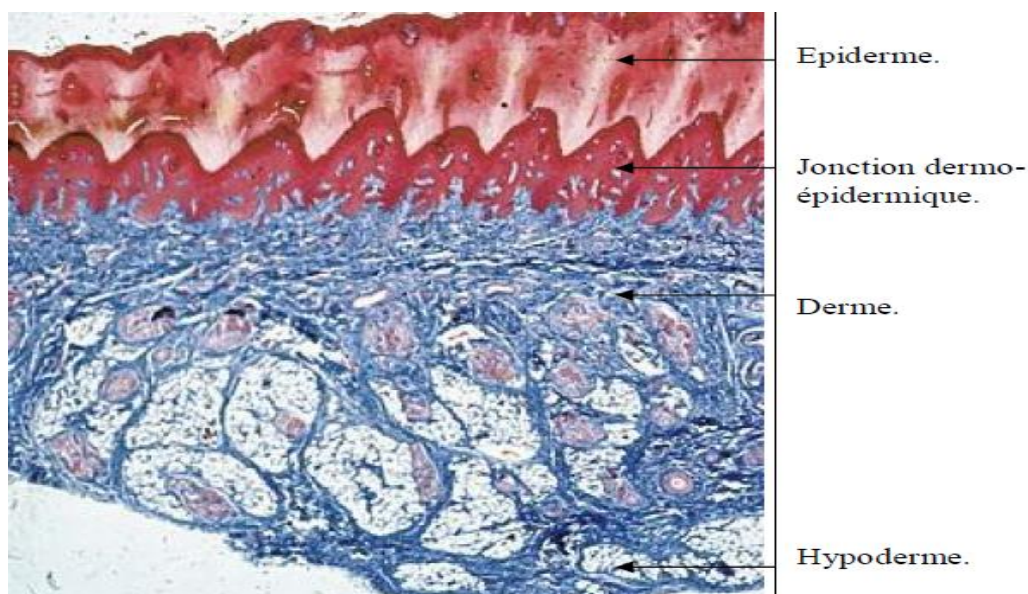
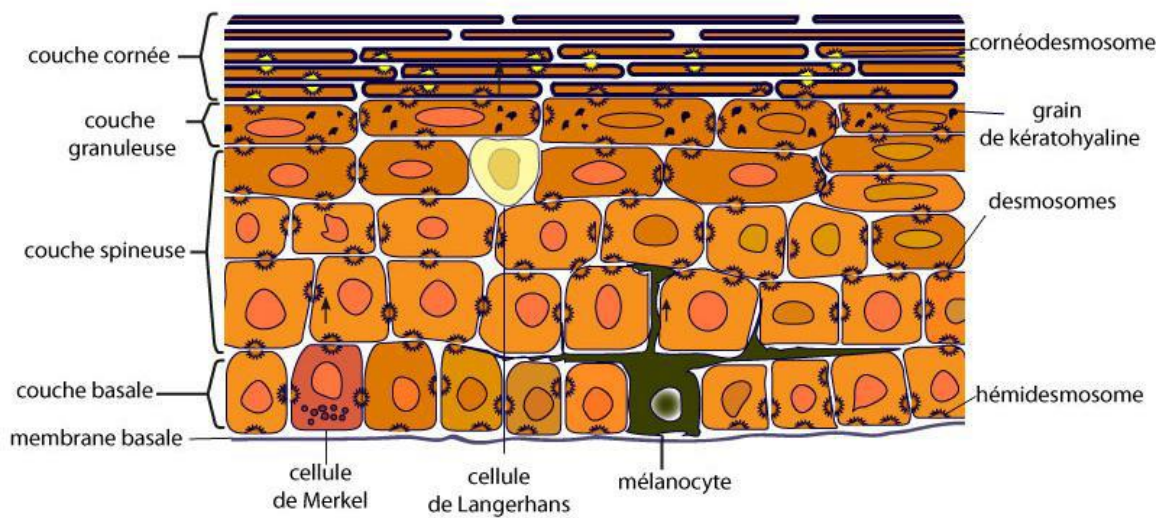


Figure 5 : Coupe Histologique de la Peau

### 1.1 L'épiderme :

C'est la couche de surface, en contact avec l'environnement extérieur, faite d'un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé. Il s'étend en profondeur pour constituer les glandes sudoripares, les follicules pileux et d'autres annexes cutanées. L'épiderme est au contact du derme par la jonction dermo-épidermique, où du liquide peut s'accumuler et séparer l'épiderme du derme en formant une bulle basale, le plus souvent suite à des traumatismes (brûlures, forces de cisaillement excessives). L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres et des canaux sudorifères.[29]Il existe 4 populations cellulaires différentes, objectivées sur le schéma suivant :



**Figure 7 : Représentation schématique d'une coupe transversale montrant les populations cellulaires de l'épiderme [30]**

**a. Les kératinocytes :**

C'est la population prédominante, représente 80% des cellules épidermiques, situées immédiatement au-dessus de la couche basale, elles sont polyédriques, avec un noyau central arrondi et un cytoplasme moins basophile que celui des cellules basales.[29] Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures morphologiquement individualisables :

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

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans quatre couches qui sont

bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie :

- **La couche basale** : constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique.

Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.

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

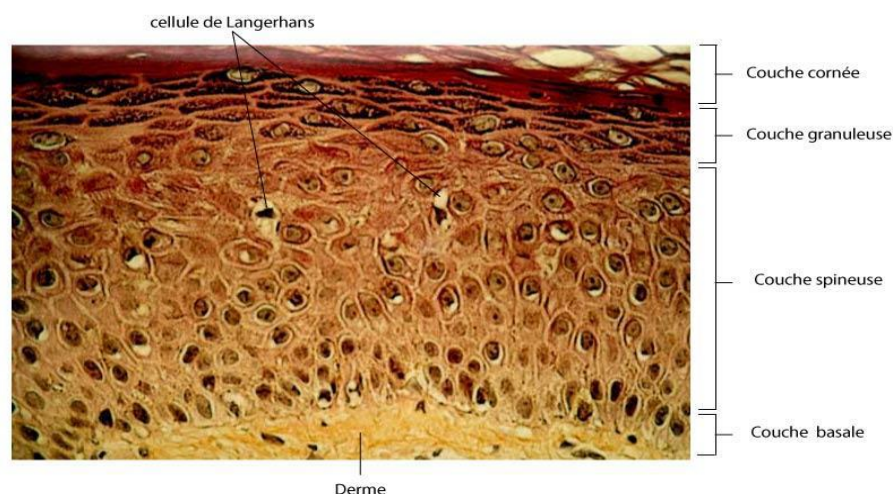


Figure 8 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique [30]

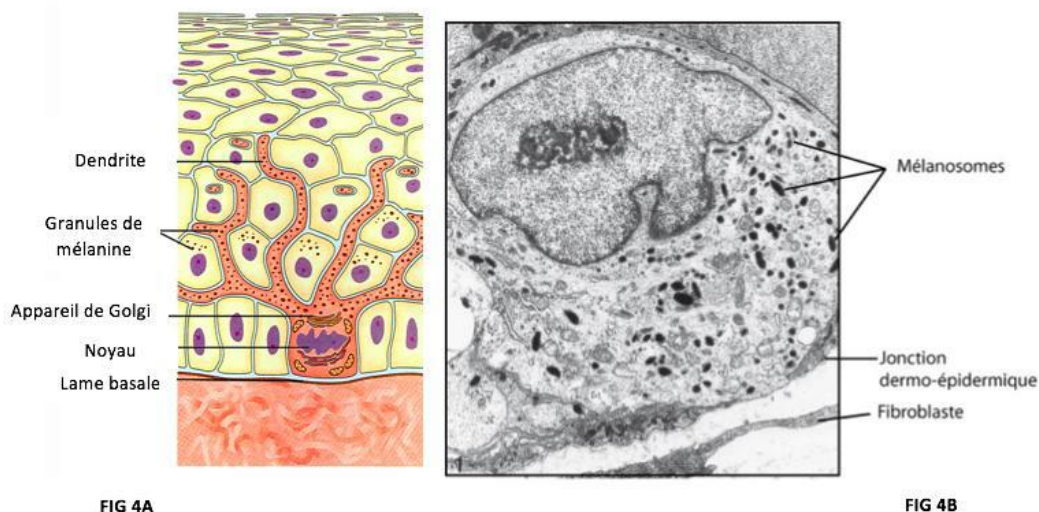
a. Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme, et sont situés essentiellement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central avec des prolongements cytoplasmiques. [31]

La fonction des mélanocytes est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaune-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs. Les eumélanines ont un rôle photo protecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes.

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

Figure 9 : Représentation schématique du mélanocyte (FIG 4A)



Les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes s'insinuent entre les kératinocytes représentant ainsi l'unité épidermique de mélanisation (UEM). Une UEM= un mélanocyte + une quarantaine de kératinocytes. En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunohistochimiques (HMB 45, anticorps anti-protéine S100, Melan A par exemple).



Figure 10 : Coupe histologique de la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme . CC : Couche cornée CG : Couche granuleuse JDE : Jonction dermo-épidermique CS : Couche spinocellulaire CB : Couche basale.

#### b. Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, trans-épithéliales.

[30]

Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes. Les cellules de Langerhans apparaissent en microscopie optique comme des cellules claires étagées dans toutes les couches de l'épiderme mais plus facilement visibles dans la couche des cellules à épines, la présence pathognomonique des granules de Birbeck est mise en évidence en microscopie électronique, ce sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi (en forme de raquettes de tennis).

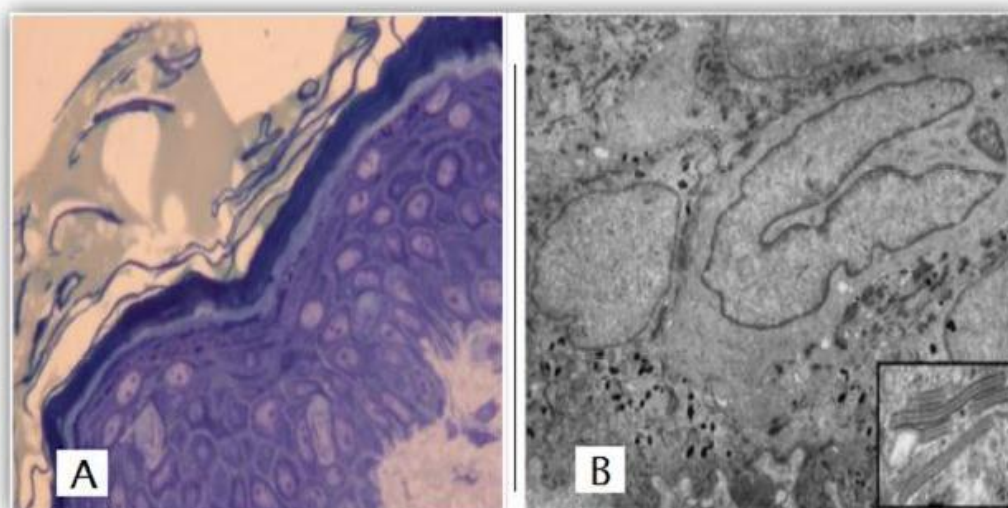


Figure 11 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B) [30]

c. Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel sont peu abondantes et difficiles à mettre en évidence dans la peau normale. Elles appartiennent au système neuroendocrinien diffus et sont situées dans la couche basale.

En microscopie optique (après colorations spéciales ou IHC) elles ressemblent à des mélanocytes, en revanche en microscopie électronique, on peut mettre en évidence des granules cytoplasmiques neuroendocrines arrondis, limités par une membrane.

Elles font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques et présentent de rares desmosomes les reliant avec les kératinocytes avoisinants. Elles jouent un rôle sensoriel et neuro-sécrétoire.

### 1.1. La jonction dermo-épidermique :

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

En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas identifiable après une coloration de routine, elle n'est vue qu'après des colorations spéciales comme le PAS ou des études immuno-histochimiques. [28] Elle apparaît entre les kératinocytes et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène où se croisent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques". En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique examinée de l'épiderme vers le derme, comprend : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la lamina lucida claire aux électrons et la lamina densa dense aux électrons.

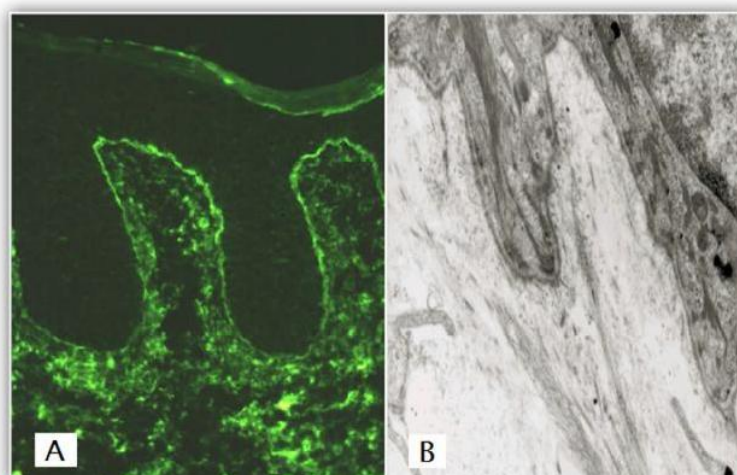


Figure 12 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration (A) et en microscopie électronique (B) [30]

### 1.2. Le derme :

C'est le tissu de soutien sur lequel repose l'épiderme, contient les annexes cutanées, le réseau vasculaire, le réseau nerveux et le système lymphatique. Le derme est un tissu conjonctif de soutien riche en vaisseaux sanguins. Il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux, les corpuscules tactiles ainsi que des cellules dendritiques d'origine médullaire.

Il s'organise en deux couches : [33]

- Couche sous épithéliale appelée également derme papillaire : la plus superficielle. Composée de tissu conjonctif lâche avec de fines fibres élastiques. La surface de la frontière avec l'épiderme est augmentée par la présence de petites expansions en forme de mamelons (papilles dermiques).
- Couche réticulaire : Le derme réticulaire sous-jacent : la plus profonde. Plus dense que la précédente avec des fibres de collagène en faisceaux et des fibres élastiques enchevêtrées en plexus. Son épaisseur est variable.

Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles, des veinules et des

glomus artério-veineux, des lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et du système nerveux autonome, des follicules pilo-sébacés et les muscles arrecteurs des poils (sauf au niveau des paumes et des plantes) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales.

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

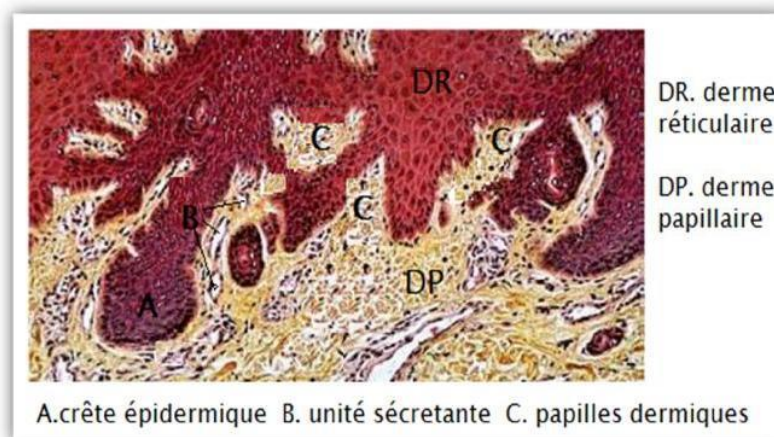


Figure 13 : Coupe Schématique du Derme [30]

### 1.3. L'hypoderme et les annexes cutanée :

L'hypoderme est constitué de tissu adipeux cloisonné par des septas fibreux (pannicule adipeux). Il contient les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus-jacent. Il joue un rôle dans l'isolation thermique, l'absorption des chocs et constitue une réserve de nutriments. [34]L'hypoderme peut contenir des extensions de structures cutanées, comme la partie profonde de longs follicules pileux dans le cuir chevelu, et quelques glandes apocrines et eccrines.[30]

Les annexes cutanées regroupent : [28]

-Les glandes cutanées : glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines, les glandes sébacées, et les phanères (poils et ongles).

- Les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constitue les follicules pilo-sébacés.
- Les glandes sudoripares : apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés tandis que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

**Les follicules pilo-sébacés :** comportent :

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

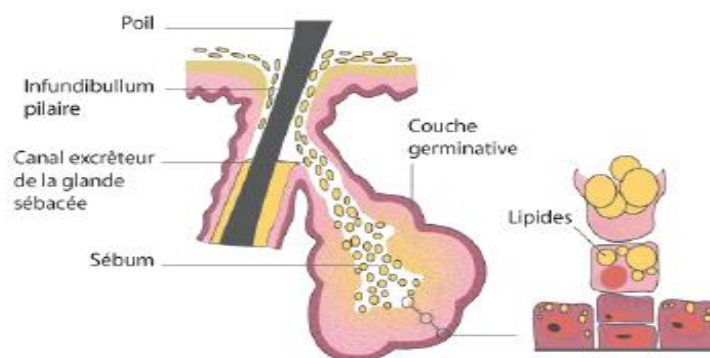


Figure 14 : Structure de la glande sébacée [30]

Les glandes sudoripares sont de deux types :

- Les glandes sudoripares eccrines : réparties sur toute la surface de la peau, très abondantes au niveau des paumes et des plantes, produisent la sueur sous contrôle du système nerveux autonome.
- Les glandes sudoripares apocrines : ne sont présentes que dans certaines régions de l'organisme : creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région

péri-anale, conduit auditif externe, paupières et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé.

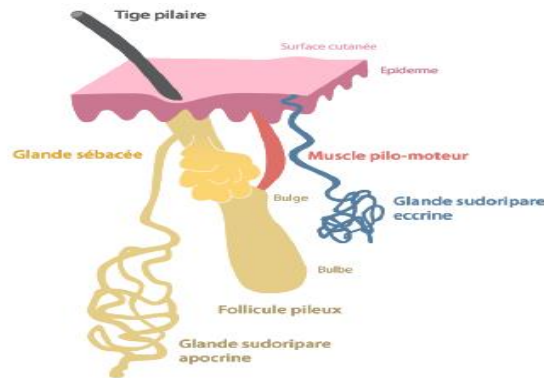


Figure 15 : Représentation schématique des annexes cutanées [30]

### Les ongles :

La face cutanée dorsale de chaque doigt et de chaque orteil, forme une annexe très spécialisée, l'ongle. Constitué de deux parties : une partie visible, le corps de l'ongle ou limbe et une partie cachée sous un repli cutané, la racine. [28] La lunule est la partie blanchâtre du limbe situé au voisinage de la racine. Elle est particulièrement bien développée au niveau des pouces. La croissance de l'ongle se fait par prolifération et différenciation de l'épithélium de la racine et de la lunule de l'ongle, encore appelé matrice de l'ongle : la partie proximale de la matrice produit le tiers supérieur de l'ongle ; les deux tiers inférieurs sont issus de sa partie distale.

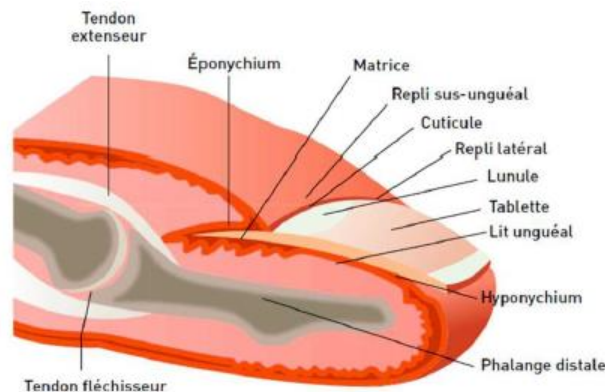


Figure 16 : Anatomie de l'ongle [30]

#### 1.4. Particularités de la région palmo-plantaire

La région palmo-plantaire est dépourvue de poils et comporte de nombreuses glandes sudoripares et des terminaisons nerveuses abondantes. L'épiderme est acanthosique avec une hyperorthokératose. Le derme est épais avec une absence de démarcation entre le derme papillaire et le derme réticulaire. La densité en mélanocytes est de 50% plus élevée au niveau du pied qu'au niveau de la main. [35]

## 2. Vascularisation et innervation :

- **Vascularisation :** L'épiderme n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le principal réseau vasculaire sanguin de la peau est situé dans le derme et naît de vaisseaux plus volumineux situés dans la graisse sous cutanée. [28] On peut identifier deux principaux plexus dans le derme réticulaire :
- Un plexus vasculaire profond, près de la jonction avec l'hypoderme
- Un plexus vasculaire superficiel, près de la jonction avec le derme papillaire.

Le derme contient plusieurs anastomoses artério-veineuses comprenant des shunts très spécialisées : glomus. Les annexes cutanées sont vascularisées par des branches des vaisseaux reliant les plexus vasculaires superficiel et profond.

- **Innervation :** Le réseau nerveux cutané est situé également dans le derme et comprend :
  - Un important réseau amyélinique provenant du système nerveux végétatif
  - Un système afférent myélinisé et amyélinique, appartenant au système nerveux sensitif.

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

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

### **3. Développement normal des mélanocytes**

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). [35]

Ces cellules différenciées sont 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 [36]. Les kératinocytes redistribuent ces vésicules dans les régions exposées au soleil pour protéger l'ADN des cellules de l'épiderme contre la capacité mutagène des rayonnements ultraviolets. [37]

**L'origine des mélanocytes : Mélanocytogenèse** Les mélanocytes cutanés dérivent de la crête neurale. [38] Ils proviennent de cellules progénitrices hautement mobiles de la crête neurale (CCN) (jonction entre l'ectoderme et le tube neural) qui migrent jusqu'à la peau lors des premières étapes du développement embryonnaire. En effet, les cellules de la crête neurale s'individualisent lors de la fermeture de la gouttière neurale pour migrer 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.[29]

#### **La mélanogénèse :**

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution, ou de transfert, des mélanines dans l'épiderme. La synthèse de ces pigments responsables de la couleur de la peau et des poils a lieu dans l'unité épidermique de mélanisation, dans des organites dérivés des vésicules golgiennes ou du réticulum endoplasmique granulaire, les mélanosomes. Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et nécessite la présence d'un enzyme, la tyrosinase. [30]

On distingue quatre stades de maturation des mélanosomes :

- Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes).
- Les mélanosomes de stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie.
- Les mélanosomes de stade II se remplissent d'une structure interne filamenteuse.

La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III.

- Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible.

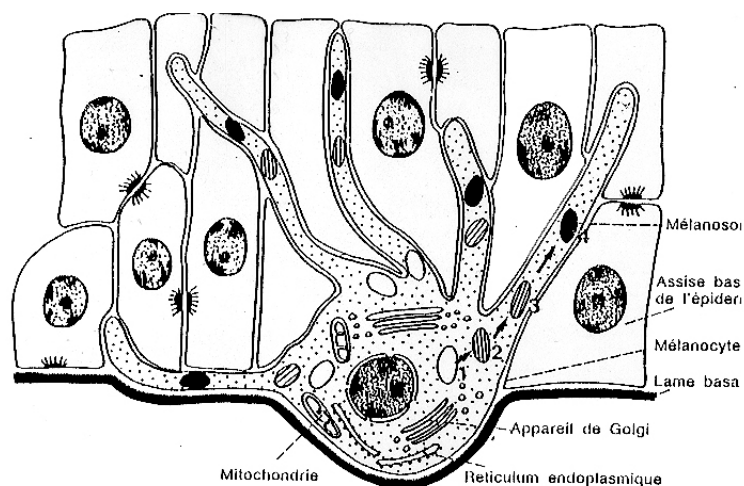


Figure 17: Schéma de l'Unité Epidermique Mélanocytaire [30]

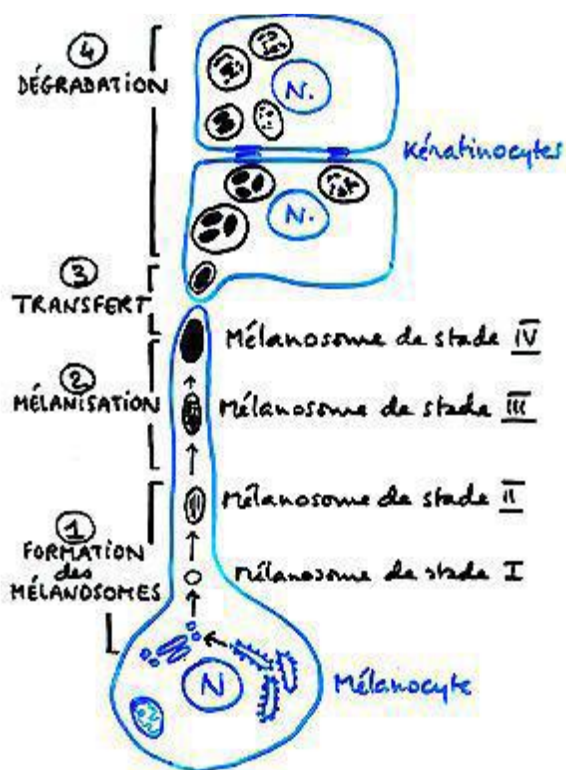


Figure 18: Schéma de la différenciation des mélanosomes et leur transfert aux  
kératinocytes [39]

Il existe deux types de mélanines :

- Les eumélanines qui sont des pigments marrons ou noirs, insolubles, qui contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'azote.
- Les phéomélanines qui sont des pigments jaunes, bruns ou rouges, solubles dans la soude, qui contiennent du soufre en plus des éléments cités précédemment. [30]

Le rôle principal du pigment mélanique est de protéger les structures cutanées contre les ultraviolets. [40]

**Contrôle enzymatique de la mélanogénèse :** Le 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 ». [41] Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la tyrosinase related protein TRP1 oxydase de l'acide dihydroxyindole carboxylique et la TRP2 ou DOPA chrome tautomérase ([42], [43]) (Figure 19). 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 [44].

**Rôle physiologique des mélanines:**

- Pigmentation constitutionnelle de la peau, des cheveux et des poils.
- Action photo protectrice, le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans des processus immunitaires cutanés.
- Chélateur des agents toxiques (les agents 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. [46]

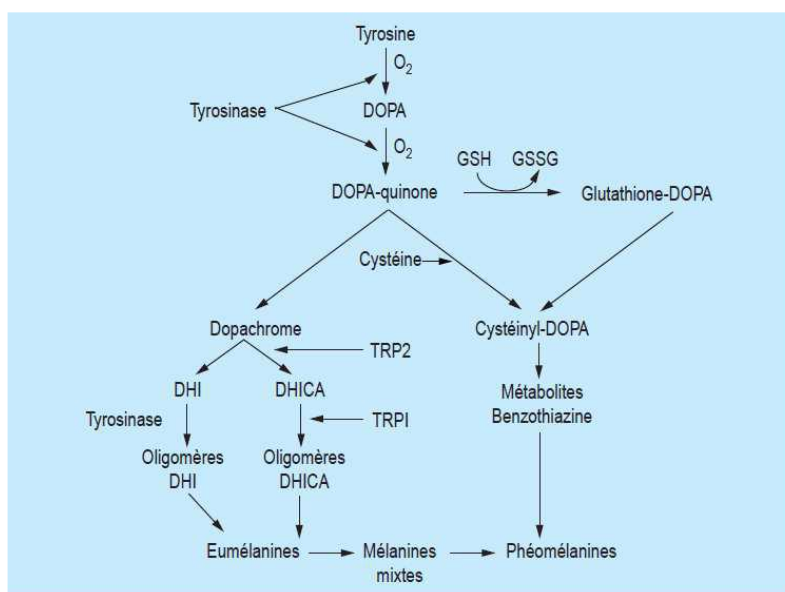


Figure 19 : Voies de synthèse des mélanines [45]

## 4. Histogénèse du mélanome

### 4.1. Physiopathologie cellulaire

#### • Le modèle de progression linéaire

L'histogénèse des mélanomes suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent : [34] Dans une première phase « horizontalement » en nappe, au dessus de la membrane basale (phase intra épidermique) puis dans le derme superficiel (phase micro invasive). Dans une deuxième phase « verticalement » pénétrant profondément le derme (phase invasive).

Le mélanome a donc en règle :

- Une composante intra-épidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme.
- Une composante dermique invasive associée à une inflammation. [30]

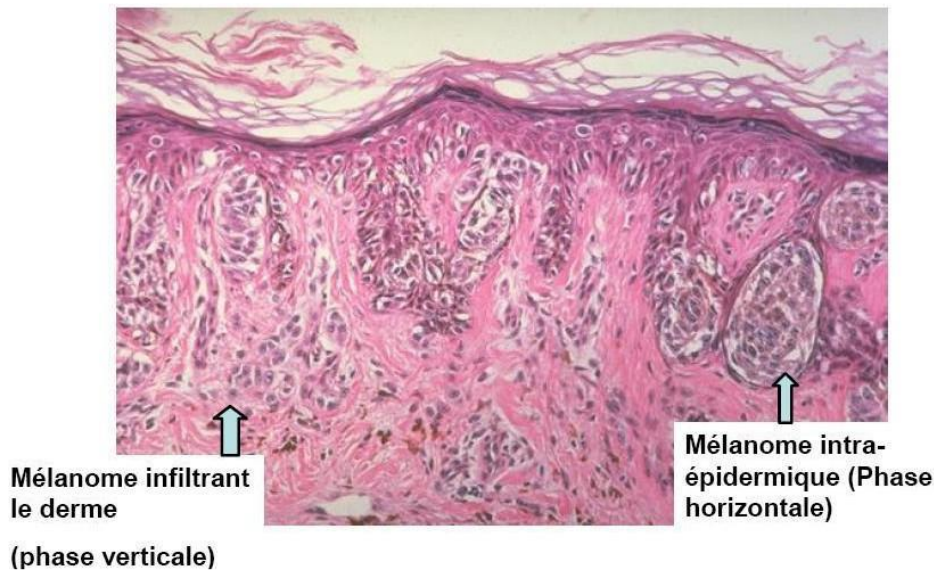


Figure 20 : coupe histologique des deux phases d'évolution du mélanome [47]

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 21).

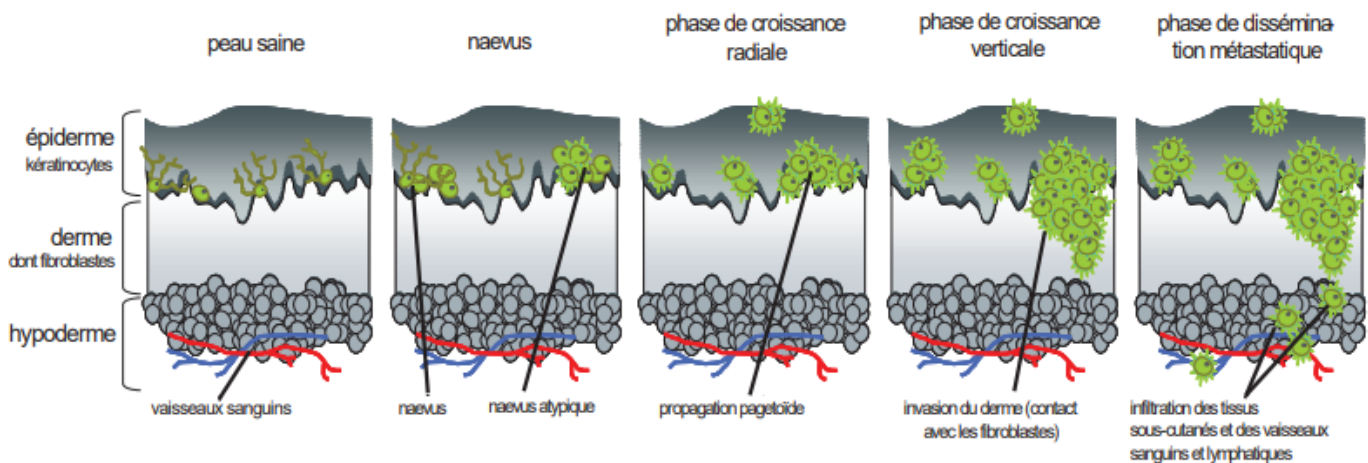


Figure 21: Modèle de développement linéaire du mélanome [48]

La 1ère phase correspond au développement d'un nœvus, puis une phase de croissance radiale et une phase de croissance verticale avec une invasion du derme avant la dissémination métastatique. La transformation des mélanocytes en mélanome se déroule en plusieurs étapes. Les premières, vont de la formation de nœvus, 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 important car les cellules se multiplient de manière verticale, en pénétrant de plus en plus 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 [49]. 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 est basé en effet sur l'expansion clonale d'une population ayant acquis des propriétés particulières en terme de prolifération suite à des mutations génétiques (Figure 21 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.

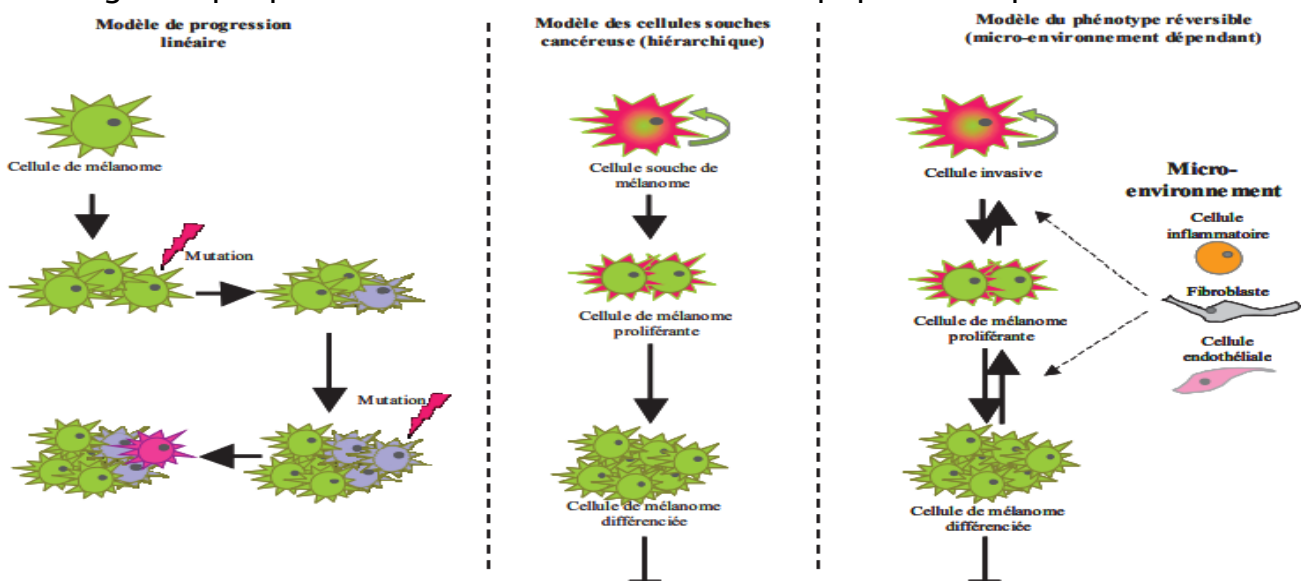


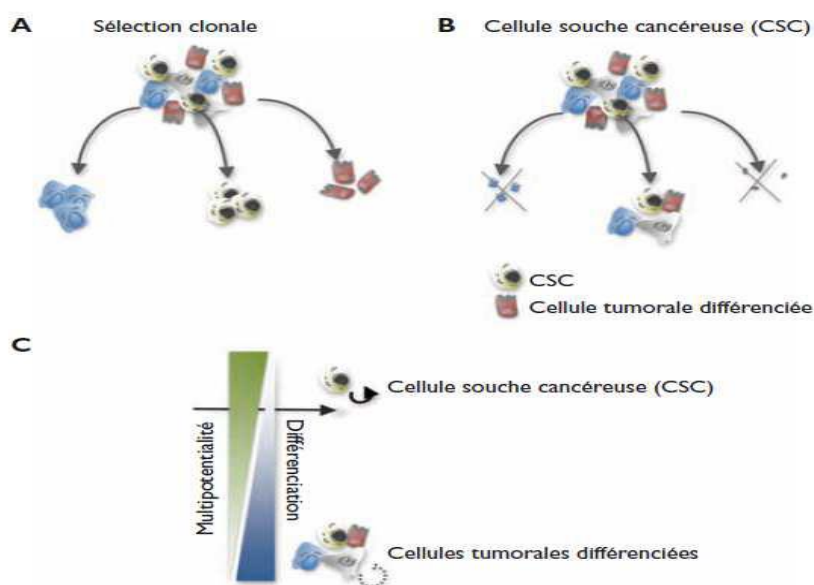
Figure 22: Les différents modèles de progression du mélanome [33]

Le modèle de progression linéaire (à gauche) stipule que l'instabilité génétique et l'expansion clonale sont à l'origine du développement du mélanome et que les propriétés proliférantes ou invasives des cellules cancéreuses sont obtenues par mutations génétiques successives. Le modèle des cellules souches cancéreuses (au centre) prédit que seule une sous-population des cellules de mélanome possède un pouvoir tumorigène. La tumeur devient hétérogène au cours des cycles de prolifération et de différenciation des cellules souches cancéreuses. Les cellules souches cancéreuses peuvent dériver de la transformation de cellules souches adultes de mélanocytes, ou de la dé-différenciation de mélanocytes sains.

Le modèle du phénotype réversible (à droite) propose une plasticité des phénotypes cellulaires en fonction des interactions avec le micro-environnement. Les cellules cancéreuses pourraient ainsi acquérir un caractère invasif, prolifératif ou différencié suivant leur environnement.

- **Le modèle des cellules souches**

Seuls 36% des mélanomes se développent sur un naevus pré-existant, en effet la majorité des mélanomes survient sur une peau saine et ne suit pas le modèle de progression linéaire. D'autres modèles de progression du mélanome ont ainsi été développés. [34] Depuis quelques années, une théorie a modifié l'étude de la physiopathologie du mélanome, cette dernière relate que l'hétérogénéité observée dans les tumeurs est le résultat d'un gradient de différenciation (Figure 22 au centre). [50] 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 23 B).[51]



**Figure 23: Sélection clonale et théorie des cellules souches cancéreuses [52]**

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 23 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 21 à droite) propose une plasticité des phénotypes cellulaires en fonction des interactions avec le microenvironnement un caractère invasif, prolifératif ou différencié suivant leur environnement. [34]

- **Le modèle de l'interconversion**

Un dernier modèle, appelé modèle de l'interconversion, propose que l'hétérogénéité tumorale résulte de l'expression ou de la réexpression de certains gènes en réponse à des stimuli du micro-environnement. Ainsi, les cellules tumorales seraient capables, en réponse au micro-environnement, de passer d'un état de cellules prolifératives à un état de cellules invasives ou encore différenciées. [34]

Le changement entre les états prolifératifs et invasifs a récemment été associé à la voie de signalisation Wnt. La distribution de la  $\beta$ -caténine apparaît phénotype spécifique avec une présence membranaire associée à un état prolifératif et une présence cytosolique à un état invasif. [53]

#### **4.2. Physiopathologie moléculaire**

La transformation mélanocytaire est supposée secondaire à une accumulation séquentielle d'altérations génétiques et moléculaires.[54], [55]

Le mélanome est une des tumeurs comportant la charge mutationnelle la plus importante.[56] Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome :

- **Voie Braf** : 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle (SSM).
- **Voie Ckit (CD117)** : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome, mais 10-20% dans le site acral et muqueux.

Les mutations somatiques les plus fréquentes concernent BRAF, NRAS, NF1, PTEN, KIT qui sont des gènes impliqués dans les voies MAPK (mitogen-activated proteinkinase) et PI3K (phosphoinositol-3-kinase), contrôlant la prolifération, la différenciation ou encore la survie (Figure 24).

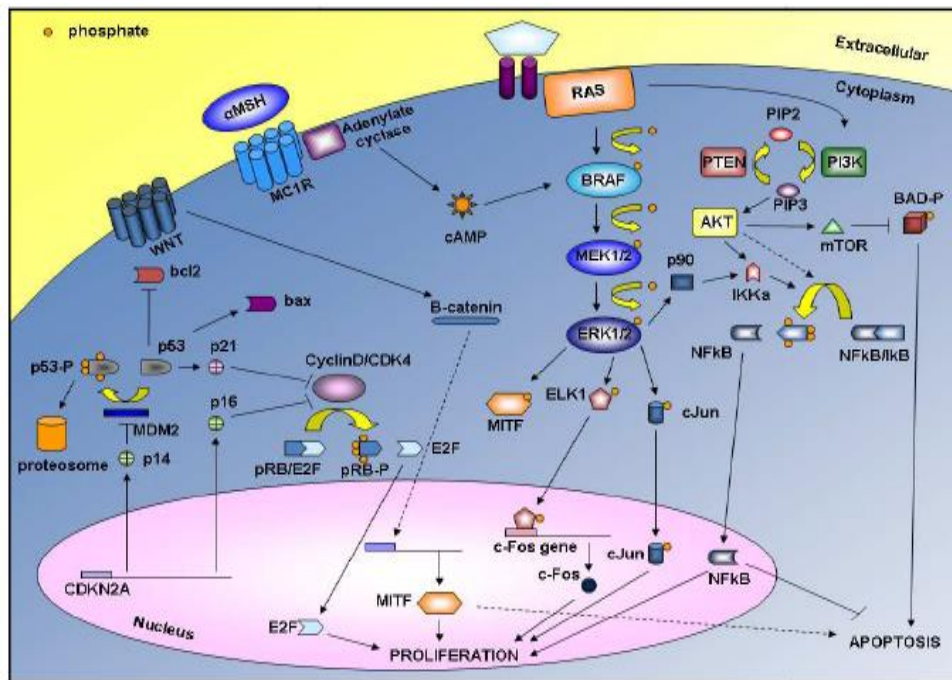


Figure 24 : Principales voies moléculaires impliquées dans le mélanome [57]

### 1. La voie B-Raf

#### 1) Voie RTK – Ras – BRAF

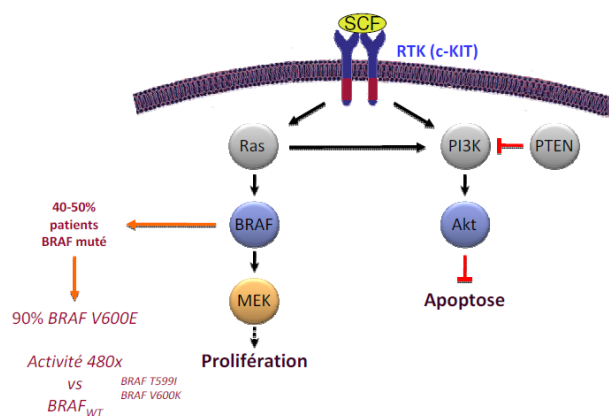


Figure 25 : Voie RTK-Ras-Braf [58]

Le gène BRAF est un proto-oncogène appartenant à la famille des sérine-thréonine kinase. Il participe à la voie de signalisation des MAP kinases par la transduction du signal mitotique de la membrane cellulaire vers le noyau. [59]

La voie MAPK est celle qui est le plus souvent activée dans le mélanome. La mutation activatrice sur le codon 600 pour l'oncogène BRAF est la plus fréquente,

retrouvée dans 50 % des mélanomes [60]: 80 à 90 % de mutations BRAF V600E (substitution d'une valine en acide glutamique), 5 à 12 % BRAF V600K (substitution d'une valine en lysine)[60]. Ces mutations entraînent une activation anormale de la voie MAPK.

En effet, les mutations du gène BRAF constituent un élément précoce dans l'évolution du mélanome, la progression métastatique ainsi que la prolifération vasculaire associée au développement tumoral. Elles sont détectables dès la phase de croissance horizontal. L'étude in vitro du gène BRAF muté conduit à des modifications du phénotype des mélanocytes, avec augmentation de leur prolifération et formation de tumeurs [61]

Associées à un mélanome, les mutations du gène BRAF sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente (dos, jambes) et surtout dans 50 à 60% des mélanomes (MM) à extension superficielle (SSM). [62]En revanche, ces mutations sont rares sur les zones exposées de manière chronique aux radiations solaires (visage, extrémités des membres), et aussi rares dans les MM acro-lentigineux (ALM), muqueux et de Dubreuilh. In vitro, la suppression des produits d'expression du gène BRAF limite la prolifération cellulaire.[62] Ainsi, une classification moléculaire des mélanomes a été établie, prenant en compte ces données moléculaires et la relation avec le mode d'exposition aux UV. Les mélanomes survenant en zones d'exposition solaire intermittente telles que le tronc ou les régions proximales des membres touchent plutôt des personnes de moins de 55 ans, et sont le plus souvent mutés pour BRAF V600E.

## 2. La voie du gène C-Kit

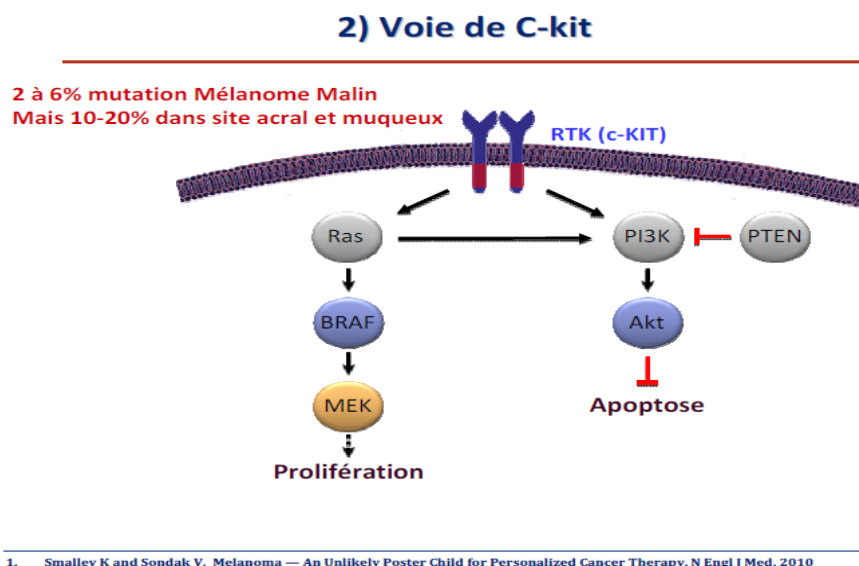


Figure 26 : la voie de C Kit [58]

Le gène KIT code pour un récepteur transmembranaire tyrosine Kinase de type III. Le rôle du complexe Ckit-SCF a longtemps été méconnu dans l'initiation et la progression des mélanomes. [63] Puis la perte d'expression du Ckit a été retrouvée dans les mélanomes localisés ainsi que les mélanomes métastatiques. [64] En effet, 70% de la lignée mélanocytaire perd l'expression du Ckit. L'activation de cette voie passe par la stimulation de la voie MAPK, cette dernière est activée grâce à la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs en transmettant leurs signaux grâce à la voie GTPase Ras. [59]

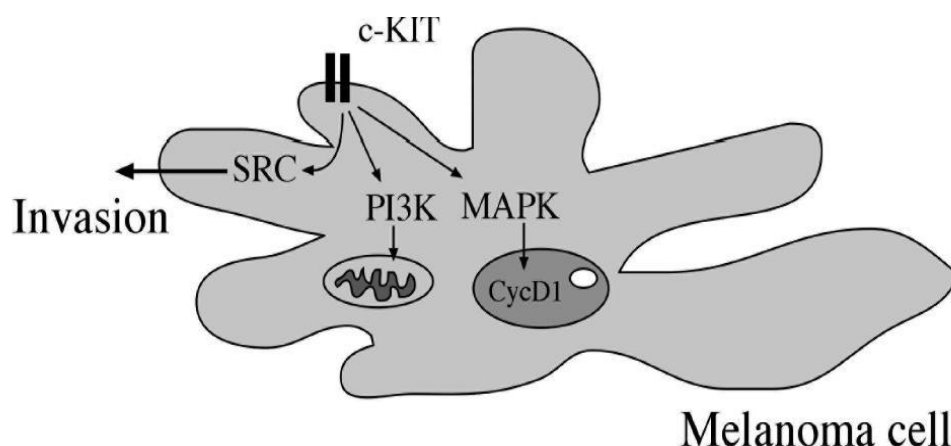


Schéma simplifiant le rôle du cKit dans la progression du mélanome.

Le cKit stimule la voie SRC qui induit l'invasion. La stimulation de P13K et MAPK est à l'origine d'une hyperexpression de la Cycline D1 (33).

Figure 27 : Rôle du Ckit dans la physiopathologie du mélanome [63]

#### 4.3. Intérêt de l'étude moléculaire du gène BRAF et C Kit dans le mélanome

La présence de mutations dans les gènes B-RAF et de C Kit dans ces différents sous-types de mélanome est devenue d'importance majeure depuis la découverte de possibilités thérapeutiques ciblant spécifiquement ces mutations et permettant d'établir des inhibiteurs de BRAF et de C Kit. [65] Depuis l'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires du mélanome et de l'immunologie du cancer une véritable révolution a eu lieu dans le traitement du mélanome métastatique. Cette recherche de facteurs prédictifs de réponse aux traitements est devenue systématique dans les formes métastatiques. Plusieurs études affirment la nécessité de rechercher ces mutations dans les mélanomes primitifs à fort potentiel métastatique : B-RAF pour les mélanomes classés T3b ou plus (pour lesquels le risque métastatique est de 50 %) et C-KIT dans les mélanomes primitifs acrolentigineux et muqueux. [66]

**Les autres gènes impliqués dans le Mélanome :**

**Gène PTEN :** Le gène suppresseur de tumeur PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN) est localisé sur le bras long du chromosome 10, en 10q23. Les mutations du gène PTEN sont fréquemment retrouvées dans les lignées cellulaires in vitro de mélanome.[68]

**Gène EGF-R :** L'expression du gène EGFR est présentée dans différents stades de développement des mélanomes. [69] Ainsi Koprowski et d'autres collaborateurs rapportent que l'EGFR est exprimé dans des stades tardifs de mélanomes. En effet, son expression est accrue dans les mélanomes primitifs à partir de la phase horizontale jusqu'à la phase verticale de la prolifération tumorale mélanique. [59] D'autres études n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. Bien que l'EGFR soit le premier marqueur de métastase utilisé dans les mélanomes, son rôle reste toujours controversé.[70]

**Le gène NRAS :** Il est impliqué dans la voie de signalisation des MAP Kinase. La mutation du gène NRAS est corrélée à la survenue de métastases et à la progression du mélanome. Certaines études suggèrent le rôle du NRAS dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes cutanés avec exposition solaire. [71]

**Le gène *APITD1* : Un Nouveau gène :**

*APITD1 : apoptosis-inducing, TAF9-like domain 1.* Chromosome 1 (1p36.22)

La protéine APITD1 locus identifié comme associé à la prédisposition au mélanome. Liée au complexe de Fanconi impliqué dans : réparation des dommages de l'ADN et le maintien de l'intégrité du génome.

**Tableau 1 : Fréquence des mutations au cours du développement du mélanome [72]**

Type de gène	Gène	Type d'altération et fréquence dans les mélanomes (%)
Proto-oncogènes	BRAF	muté dans 50-70% des cas
	NRAS	muté dans 15-30% des cas
	AKT3	Sur-exprimé
Suppresseurs de tumeurs	CDKN2A	supprimé, perdu ou sous-exprimé dans 30-70% des cas
	PTEN	supprimé ou perdu dans 5-20% des cas
	APAF-1	sous-exprimé dans 40% des cas
	P53	perdu ou muté dans 10% des cas
Autres	Cyclin D1	amplifié dans 6-44% des cas
	MITF	amplifié dans 15-20% des cas

En effet une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires dans le mélanome a permis de mettre en évidence plusieurs altérations génétiques à l'origine du mélanome et par conséquent le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées.

#### **4.4. Les Voies de Signalisation**

##### **1. Le passage d'un naevus à un mélanome primaire**

Le passage d'un naevus bénin à un naevus dysplasique est caractérisé par une expansion clonale, une réduction de l'apoptose et une diminution de la sénescence des mélanocytes. [73] Cette phase est caractérisée par des altérations génétiques ou épigénétiques affectant la régulation du cycle cellulaire, la prolifération et l'apoptose. [74]

Les gènes mutés sont pour la plupart des oncogènes ou des supresseurs de tumeurs et sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation. [75]

Plusieurs voies de signalisation sont altérées au cours du développement d'un mélanome. Ces voies de signalisation sont représentées dans le schéma et les protéines étoilées correspondent aux plus fréquemment mutées et/ou dérégulées.

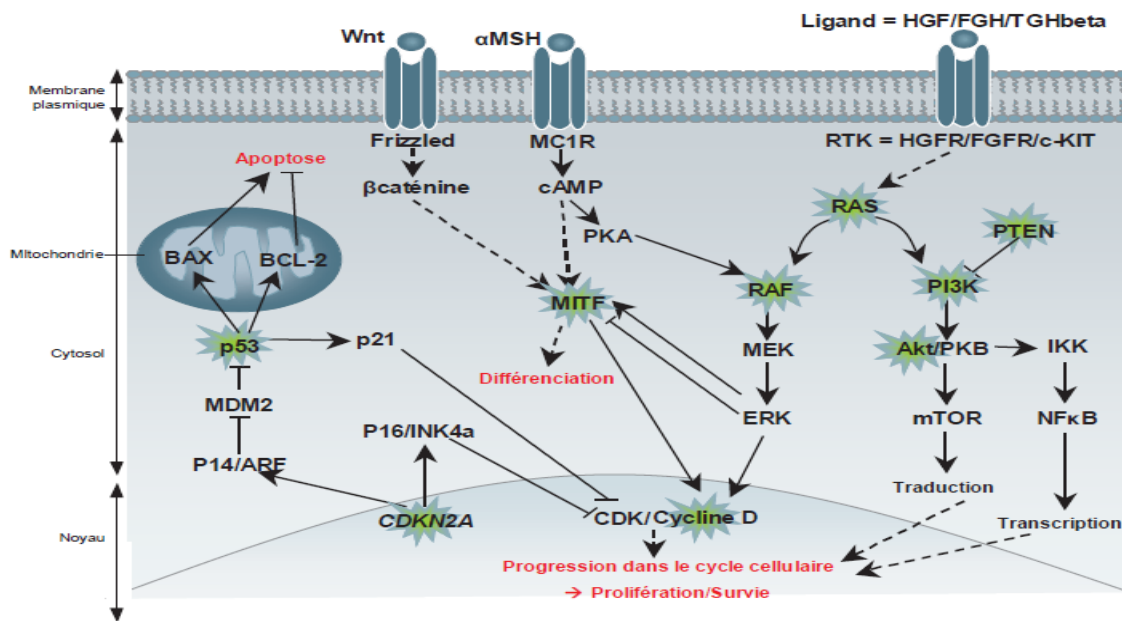


Figure 28 : Les voies de signalisation impliquées dans le développement du mélanome [76]

La voie des MAPK : implique la cascade d'activation RAS/RAF/MEK/ERK, cette dernière contrôle la prolifération et la survie cellulaire. Cette voie de signalisation joue un rôle particulièrement important dans le cas du mélanome avec une hyper-activation retrouvée dans 80% des cas. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à cette activation tels que la production par voie autocrine de facteurs de croissance, la modification des récepteurs à tyrosine kinase ou des mutations activatrices dans les effecteurs de la voie comme RAS ou RAF. [59] Le gène c-KIT est suractivé dans certains cas de mélanome par mutation ou augmentation du nombre de copies du gène. Des mutations activatrices de NRAS ont également été identifiées dans 15 à 30% des mélanomes.

La voie PI3K/AKT : également fréquemment dérégulée dans le mélanome. La mutation PI3K $\alpha$  pourtant fréquemment retrouvée dans les pathologies cancéreuses n'est présente que dans 3% des mélanomes métastatiques. La perte de PTEN par mutation ou mécanisme épigénétique est observée dans 5 à 30 % des mélanomes en stades terminaux.

La voie p53 : très fréquemment dérégulée dans les cancers mais dans le cas du mélanome, la perte de p53 est observée dans seulement 10% des cas. [77] L'inactivation de cette voie perturbe également le contrôle de l'apoptose et du cycle cellulaire.

La voie Wnt/ $\beta$ -caténine : également impliquée dans le développement du mélanome par une activation constitutive comme en atteste l'accumulation de la  $\beta$ -caténine dans le noyau.

Le rôle de la  $\beta$ -caténine dans le mélanome est encore controversé. Elle pourrait contribuer à des évènements précoces du développement des mélanomes. [78]

**Tableau 2 : La fréquence des mutations en fonction du type de mélanome [79]**

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

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

## **2. Invasion du derme et des vaisseaux sanguins et lymphatiques**

Les cadhérines sont des protéines favorisant les communications intercellulaires et sont particulièrement liées à la progression tumorale métastatique. La transition entre la phase de croissance radiale et la phase de croissance verticale est caractérisée par un échappement au contrôle des kératinocytes et une capacité à envahir les couches fibroblastiques du derme. [80]

Ce phénomène se caractérise par une perte d'expression de la E-cadherine et une augmentation de l'expression de la N-cadherine typique d'une transition épithélio-mésenchymateuse notamment médiée par la voie BRAF .[81] En diminuant l'expression de la E-cadherine, les cellules de mélanome parviennent à réduire leurs interactions avec les kératinocytes qui contrôlent la prolifération et le comportement normal des mélanocytes sains.[82] A l'inverse, l'augmentation du niveau d'expression de la N-cadherine et de protéines associées permet aux cellules de mélanome d'interagir avec les fibroblastes du stroma dans le derme ainsi qu'avec les cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux. [82] Les intégrines permettent de transmettre à la cellule une information relative à la nature et la composition du milieu, qui engendre une réponse cellulaire adaptée. Les heterodimeres de type  $\alpha 5-\beta 3$  qui interagissent avec de nombreux composants de la matrice extracellulaire sont sur-exprimés dans les mélanomes agressifs et corrént avec la phase de croissance verticale. De plus, ces protéines interagissent avec MMP2 impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire [83] La molécule d'adhésion MCAM/MUC18 est également surexprimée lorsque les mélanomes deviennent invasifs. Sa surexpression induit une activation de MMP2 et facilite les interactions avec les cellules endothéliales, ce qui favorise l'interaction avec le système vasculaire. [84] L'expression de nombreux facteurs de croissance est également altérée durant la phase invasive du mélanome avec notamment une augmentation de l'expression de HGF (pour Hepatocyte Growth Factor), de FGF (pour Fibroblast Growth Factor) ou de TGFbeta (Transforming Growth Factor  $\beta$ ). En supplément de cette fonction autocrine, les cellules de mélanome ont également une stratégie paracrine avec la production de FGF et de TGF beta qui entraine chez les fibroblastes une sécrétion de signaux pro-invasifs tels que la tenascine-C ou HGF.[80]

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

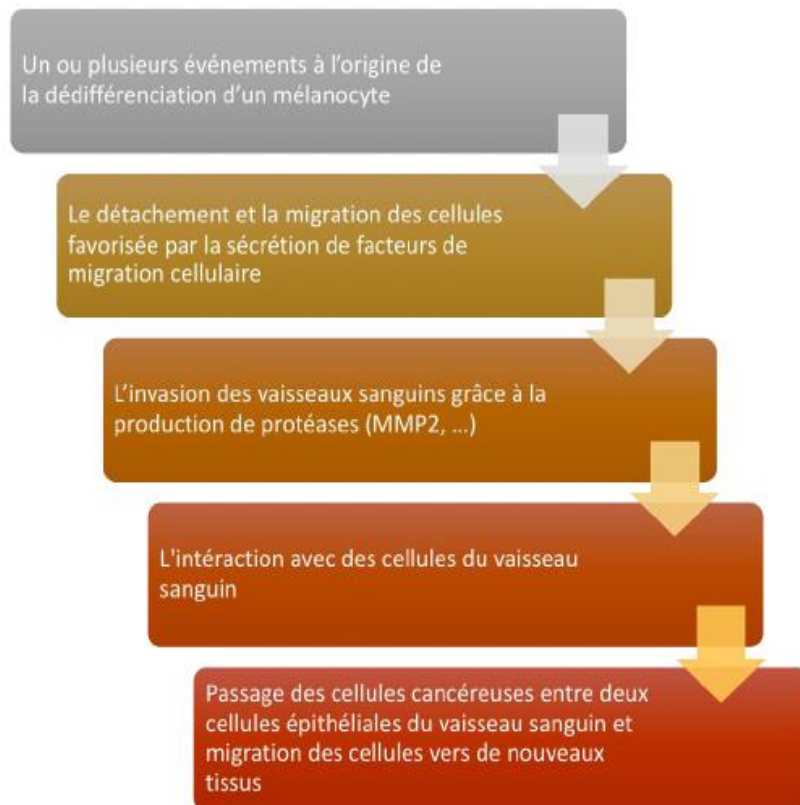


Figure 29 : Les différentes étapes du processus de Métastases [85]

#### 4.5. Immunité Et Mélanomes :

##### - **Dérégulation des molécules immunitaires et progression du mélanome :**

Le mélanome est considéré comme une tumeur immunogène pour plusieurs raisons : [86]

- Susceptible de régresser spontanément
- Un infiltrat lymphocytaire T dans les zones de régression et cytokines (IFN gamma, TNF alpha, IL12)
- Il a été observé une plus forte incidence de mélanome chez les individus ayant

reçu des immunosuppresseurs suite à une transplantation d'organe.

- Des études cliniques ont démontré une association entre auto-immunité (développement notamment d'un vitiligo) et survie chez les patients atteints de mélanome : antigènes communs aux mélanocytes normaux et malins. Cette réponse peut être humorale, mais aussi cellulaire.
- L'Expression du CMH I : facteur de mauvais pronostique dans l'activation MAPK. Les signaux transmis via les molécules du CMH induisent une résistance de la tumeur à la mort cellulaire et confèrent des capacités métastatiques. En conséquence le système immunitaire anti-tumoral, naturel ou activé par immunothérapie, est peu efficace contre le mélanome
- Rôle de certains enzymes, en particulier : la synthétase nitrique inductible (NOS2) et l'IL-4 induced gène 1 (IL4I1), exerçant des fonctions suppressives vis-à-vis des lymphocytes T.

- **Rôle des cellules immunitaires dans progression tumorale :**

Les lymphocytes T CD8+ retardent la progression tumorale en maintenant les cellules tumorales disséminées à l'état de quiescence. Les macrophages de type M2 infiltrent massivement les métastases cutanées et inhibent les lymphocytes T anti-tumoraux. Alternativement, les lymphocytes potentialisent les fonctions suppressives de ces macrophages. [86] Les cellules myéloïdes suppressives de type granulocytaires constituent la majeure population immunitaire au sein de la tumeur primaire. Elles favorisent la dissémination métastatique. Régulés par les lymphocytes T régulateurs, via un mécanisme dépendant de l'IL10, les monocytes ont également un rôle clé dans le contrôle de la dissémination tumorale.

### III. DIAGNOSTIC POSITIF

C'est l'analyse histologique pratiquée après l'exérèse d'une lésion cliniquement suspecte qui permet d'affirmer le diagnostic de mélanome. Le diagnostic doit être effectué le plus tôt possible afin de pouvoir améliorer le pronostic puisqu'on peut guérir un mélanome enlevé chirurgicalement à un stade précoce alors qu'à un stade métastatique les traitements sont actuellement très décevants. [87]Le dépistage repose sur l'examen clinique des lésions éventuellement couplé à un examen dermoscopique. L'examen anatomopathologique à son tour conditionne la décision thérapeutique initiale et l'évaluation du pronostic.

#### 1. L'anamnèse

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

- Antécédents familiaux de mélanome, ou d'un autre cancer
- Antécédents personnels de mélanome (risque de second mélanome = 5 à 8%), ou d'un autre cancer
- Antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil, ou d'usage antérieur d'un lit de bronzage.
- Immunodépression
- Nævus congénital géant
- Grand nombre de grains de beauté
- Grains de beauté anormaux
- Grand nombre de taches de rousseur
- Sensibilité au soleil ou incapacité de bronzer. [88]

## 2. L'examen clinique

Le diagnostic clinique de mélanome est complexe puisqu'il est difficile, notamment aux stades les plus précoces, de le distinguer d'autres lésions pigmentées comme les nævus atypiques [89]. 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 [90], la « *7 points check list* » utilisée au Royaume-Uni [91].

Comme on admet aussi que les mélanomes croissent rapidement à la différence des lésions bénignes, la règle ABC a été complétée en rajoutant deux critères prenant en compte l'évolutivité de la lésion : D pour augmentation de diamètre (avec diamètre supérieur ou égal à 6 mm) et E pour évolutivité [92].

Ces critères n'ont toutefois pas un bon pouvoir discriminatif car un certain nombre de lésions bénignes (nævus, et la plupart des verrues séborrhéiques) peuvent y répondre, tandis que certains mélanomes n'y répondent pas.

La « règle de l'ABCDE » permet d'identifier certains nævus qui sont susceptibles d'évoluer en mélanomes. Selon cette règle, un mélanome est habituellement :[85]

- Une lésion asymétrique (A)
- Une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques
- Une lésion à couleur (C) hétérochrome (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)
- Une lésion avec un diamètre (D) supérieur à 6 mm (critère non spécifique)
- Une lésion d'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief). [88]



Figure 29 : règle de l'ABCDE [88]

Le signe du « vilain petit canard » ou méthode cognitive visuelle est un concept récent, introduit en 1998 par Grobet et al, fondé sur l'examen visuel différentiel des nævus d'un patient donné, considérant que, très souvent, un mélanome présentera un aspect original par rapport aux autres nævus de ce patient, qui, eux, appartiennent en général à un très petit nombre de groupes de similitude perçue (GSP).

Tableau 3 : la différence entre un mélanome et un nævus [88]

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



Figure 30 : différence clinique entre un naevus et un mélanome [88]

### 3. Dermoscopie

L'utilisation de la dermato-scopie permet de faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres lésions[94] Elle permet également de rassurer par rapport à la clinique et d'éviter des exérèses inutiles. Toutefois, l'examen dermatoscopique est hautement opérateur dépendant, et il repose comme le simple examen clinique sur une analyse de distribution de couleur comme reflet de la malignité. Il est donc soumis aux mêmes pièges lorsque la couleur reflète mal ou pas le désordre architectural de la tumeur.

#### Structures dermoscopiques de base

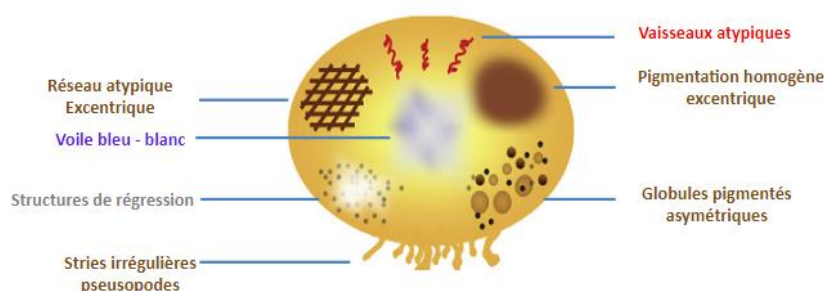
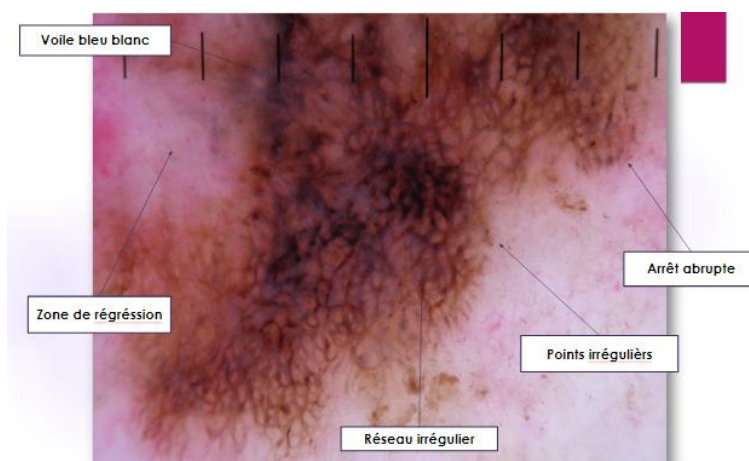


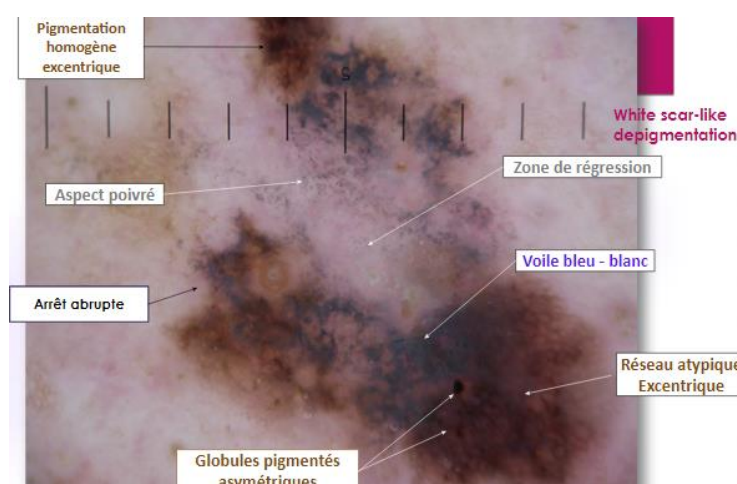
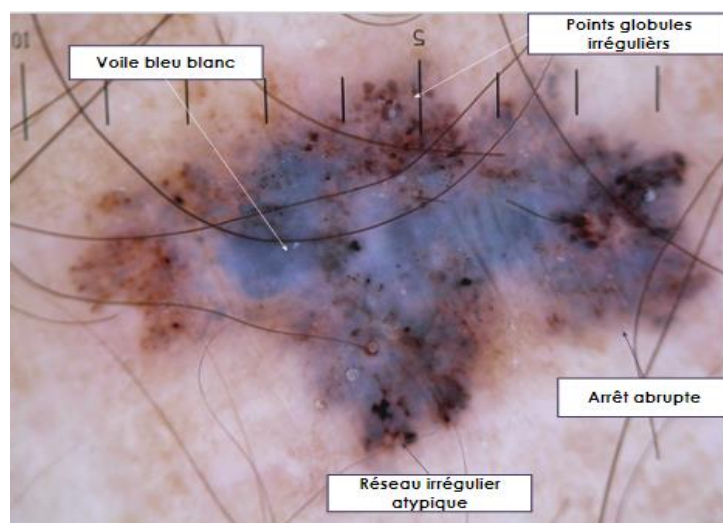
Figure 31 : Les sept structures dermoscopiques de base pour le diagnostic de mélanome [95]

Atypical pigment network – Blue-whitish veil – Atypical vessels – Irregular pigmentation – Irregular dots/globules – Streaks – Regression



Figures 32 - 33 - 34 : Critères positifs d'une lésion mélanocytaire par dermoscopie

[95] Photos du service de Dermatologie CHU HASSAN II de Fès [96]



## **IV. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE**

Seule l'analyse histologique permet de confirmer le diagnostic de mélanome. Celle-ci doit être réalisée sur une pièce d'exérèse complète emportant la lésion dans sa totalité ainsi que ses berges. Un nombre de critères architecturaux et cytologiques permettent d'affirmer la malignité de la lésion, c'est-à-dire de faire la distinction entre nœvus et mélanome

### **1. Prélèvements et techniques de l'examen :**

La technique recommandée est la biopsie-exérèse. Elle doit être complète (proscrire les biopsies partielles sauf au niveau des ongles ou en cas de tumeur de très grande taille en vue de mettre en place une stratégie thérapeutique après le diagnostic positif), et en plein épaisseur de la lésion suspecte avec une marge de la peau d'apparence normale (environ 3 mm), ceci permet d'avoir un résultat fiable sur la nature histologique et le niveau d'envahissement. [97] Il est important de mentionner les dimensions de la lésion initiale, ainsi que la marge d'exérèse, pour guider les marges de sécurité supplémentaires qui pourraient être nécessaires si un mélanome est diagnostiqué. Une biopsie simple de la lésion ne doit pas être effectuée sauf en cas de lésion dont la localisation rend l'exérèse complète difficile, ou d'une lésion unguéale. Le cytodagnostic est parfois utile dans les tumeurs ulcérées ou suintantes. L'examen extemporané n'est pas recommandé quelle que soit la taille ou la localisation de la lésion en raison du risque important de faux-négatifs ou d'erreurs, sa seule indication reste le ganglion sentinelle. Les marges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées à l'encre de chine, de préférence avant la fixation. Le prélèvement doit être immergé rapidement dans le flacon de fixateur. La lecture de la lame se fait sur des coupes histologiques standards en coloration usuelle de type hématoxyline/ Eosine.

L'intérêt de l'immunohistochimie est surtout en cas de difficulté à déterminer la nature mélanocytaire.[98]

## 2. Le diagnostic positif histologique du mélanome :

- **La nature mélanocytaire :**

Le mélanome est une prolifération maligne des mélanocytes présents le long de la jonction dermo-épidermique. [99]

Le premier temps de l'analyse histologique consiste à affirmer la nature mélanocytaire de la lésion. Ceci est en règle facile en présence de pigment mélanique (la mise en évidence de la mélanine dans la cellule néoplasique) ou face à une prolifération mélanocytaire adoptant une disposition et une topographie identifiable :

- Soit lentigineuse avec des mélanocytes atypiques disposés en une « couche fine » suivant les festons de la membrane basale (mélanomes lentigineux) et se propageant le long des annexes ;
- Soit thécale avec une disposition en groupes ou thèques de cellules le long de la basale (activité jonctionnelle).
- Ceci est plus difficile, en cas de lésion achromique, ou de lésions purement dermiques, où ce sont l'aspect cytologique et la positivité de marqueurs immuno-histochimiques (protéine S100 et anticorps monoclonal HMB45) qui permettent de poser le diagnostic.[87]

- Les critères de malignité :

- a. Critères architecturaux :

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

- Asymétrie de la lésion
- Mauvaise délimitation latérale, mais celle-ci peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- Thèques mélanocytaires épidermiques confluentes, variables en taille et forme, disposées de façon désordonnée (pontage)
- Prédominance de mélanocytes isolés intra-épidermiques, disposés de façon désordonnée
- Composante dermique invasive sans gradient de maturation : dans un nævus, les cellules deviennent de plus en plus petites et « neuroïdes » dans le derme moyen et profond. Dans le mélanome, elles restent habituellement de grande taille.
- La présence d'éventuels embolus vasculaires ou d'une extension neurotrophe est précieuse au diagnostic de malignité.

- b. Critères cytologiques :

Observés au fort grossissement :

- Pléomorphisme nucléaire.
- Nucléole proéminent
- Mitoses atypiques, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.
- Pigment mélanique poussiéreux, verdâtre ou brunâtre [100]

### 3. Les Facteurs histo-pronostiques :

Le compte-rendu anatomopathologique doit préciser pour chaque lésion un certain nombre de paramètres qui permettent d'estimer un pronostic. Les principaux critères obligatoires dans le compte rendu :

#### 3.1. Épaisseur maximale selon Breslow :

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

L'indice de Breslow constitue un facteur pronostique indépendant prédictif du risque de récurrence et de décès et il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie. [101]

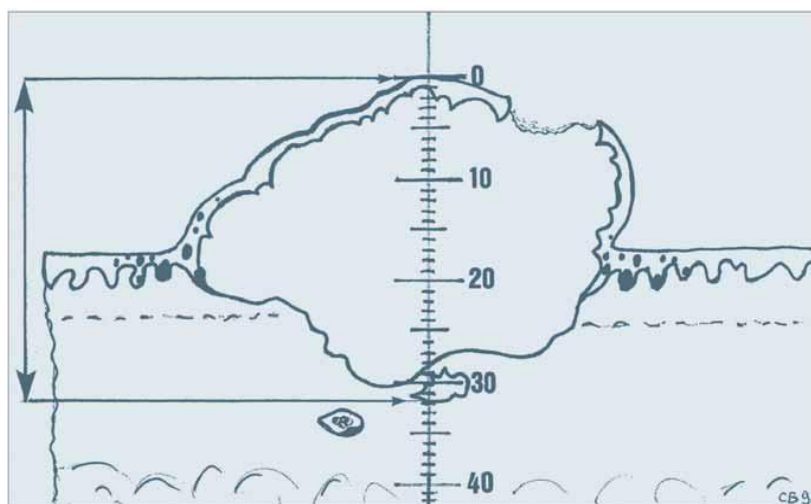


Figure 35 : La mesure d'épaisseur du Mélanome selon l'indice de Breslow[102]

### 3.2. Niveau d'invasion selon Clark :

Correspond à l'invasion en profondeur dans le derme. Il permet d'évaluer le pronostic du mélanome en fonction du niveau d'invasion du derme.

Cinq niveaux sont distingués:

Niveau 1 : Mélanome intra-épidermique (mélanome « in situ »)

Niveau 2 : Invasion partielle du derme papillaire (DP) sans atteindre l'interface DP/DR (derme réticulaire)

Niveau 3 : Comblement du derme papillaire ou appui des cellules sur l'interface DP-DR.

Niveau 4 : Infiltration du derme réticulaire

Niveau 5 : Invasion de la graisse hypodermique

Sa valeur pronostique est moins bien établie mais elle apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (moins de 1 mm).

**Le compte rendu histologique :** Il doit préciser six critères jugés indispensables:

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

Les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent :  
L'existence d'emboles, le neurotropisme, l'activité mitotique, les atypies marquées, les localisations satellites, le type cellulaire, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, et la croissance verticale ou horizontale.

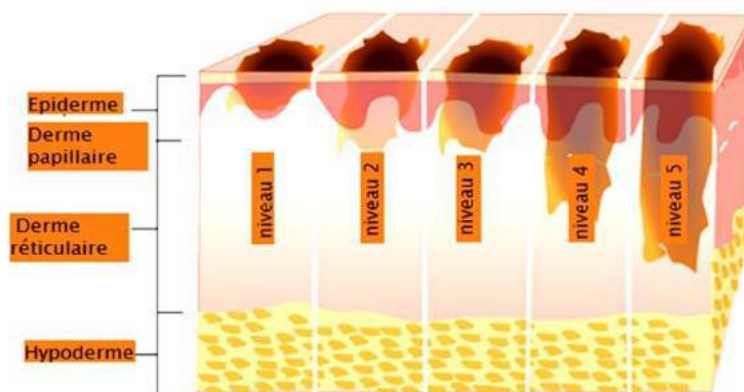


Figure 36 : Niveaux d'invasion de Clark [102]

Niveaux d'invasion de Clark, Mihm, Mc Govern.

I	Mélanome in situ intraépidermique
II	Invasion discontinue du derme papillaire
III	Invasion de la totalité du derme papillaire
IV	Infiltration du derme réticulaire
V	Extension à l'hypoderme

Figure 37 Niveaux d'invasion de Clark, Mihm, Mc Govern.

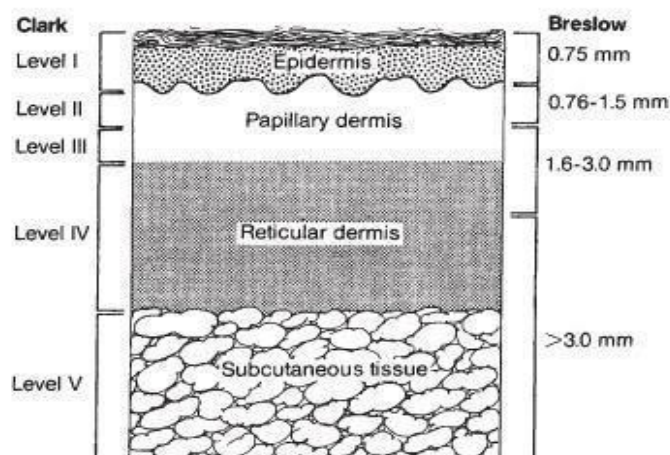


Figure 38 : corrélation entre le niveau de Clark et l'indice de Breslow

### 3.3. L'ulcération :

Corrélée à l'épaisseur et l'activité mitotique. Se définit par une interruption microscopique plus ou moins étendue de l'épiderme par la tumeur. Elle constitue un facteur pronostique péjoratif indépendant et minore artificiellement l'épaisseur tumorale initiale. [99]

### 3.4. Phénomènes de régression :

Disparition spontanée focale ou totale des mélanocytes tumoraux intra-épidermiques et/ou dermiques avec présence de pigments et de cellules mononucléées dans le derme. La présence d'une régression peut conduire à la sous-évaluation de l'indice de Breslow. [23]

### 3.5. Phase de croissance

Horizontale et verticale. Permet de distinguer parmi les mélanomes, les superficiels et minces qui sont de bon pronostic (en phase horizontale), de ceux qui sont de mauvais pronostic (en phase verticale). [102]

## V. LES FORMES ANATOMO – CLINIQUES

Cette analyse clinique amène à distinguer plusieurs formes cliniques. [47]

### 1. Mélanome à Extension Superficielle (SSM)

C'est la plus fréquente des variétés du mélanome (70% des cas). [103] Il survient chez les sujets âgés de 40 à 45 ans, préférentiellement au niveau du membre inférieur pour la femme et du dos pour l'homme. Cette lésion évolue en deux temps : une première phase de croissance horizontale et lente, et une deuxième phase verticale ou d'envahissement :

- Pendant sa phase de croissance horizontale le mélanome a l'aspect d'une

tâche noire contours irréguliers polycycliques, de couleur inhomogène ou polychrome (noir, marron, rouge, achromique), sans relief à la palpation.

- Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation.



Figure 39: Mélanome de type SSM [87]

## 2.Mélanome Nodulaire :

Il représente 15 à 20 % des mélanomes. Il atteint le sujet âgé de 50 à 60 ans surtout de sexe masculin. Il présente une progression d'emblée verticale, et constitue de ce fait la forme la plus agressive avec un risque d'invasion métastatique rapide en quelques semaines ou mois, envahissant rapidement le derme et les ganglions lymphatiques. Cliniquement il se caractérise par un nodule souvent arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène. La principale difficulté diagnostique est rencontrée lorsque la lésion est achromique, faisant plus évoquer un granulome pyogénique, un carcinome baso-cellulaire ou un naevus dermique.

Sa croissance rapide peut donner une lésion polypoïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité. [103]

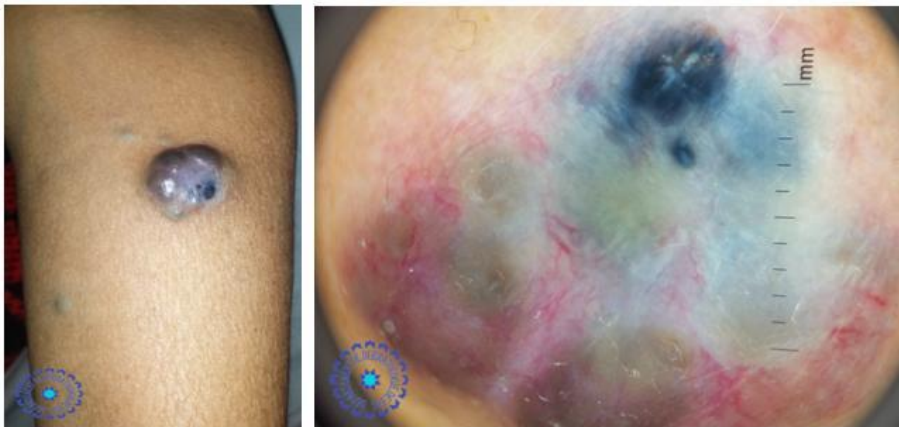


Figure 40 : Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès  
Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire[103]



Mélanome Nodulaire [87]

## 2. Le mélanome acro-lentigineux (ALM) :

Rare en occident où il représente 2 à 8% des cas, il s'agit de la forme la plus observée au Maghreb et en Afrique subsaharienne (49,3% au Maroc, 100% au Mali, 62% en Côte d'Ivoire, 76% en Algérie). Son diagnostic est souvent fait à un stade tardif du fait de sa localisation fréquemment inaperçue par les patients. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans. Aspects cliniques du mélanome acral : La lésion se présente sous forme d'une macule pigmentée brune à noire, à bords irréguliers, siégeant volontiers au niveau des extrémités, sur le talon ou la région péri-unguéale et évoluant également en 2 phases, la phase verticale étant suspectée sur la présence d'un nodule ou d'une ulcération.



Figure 41 : Mélanome acro-lentigineux (aspect clinique et dermoscopique)

Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès

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



Figure 42 : Cicatrice d'exérèse de mélanome après 3 mois de chirurgie . CHU HASSAN

II

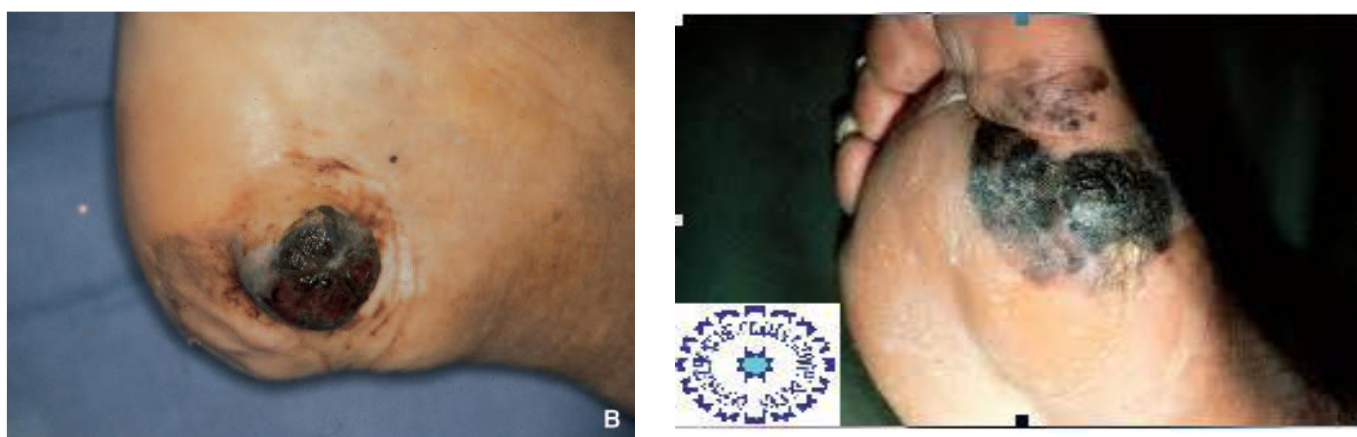


Figure 43 : Mélanome acro-lentigineux non unguéal

Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès [96]

**Mélanome unguéal** : Il s'agit d'une macule brune ou noire du lit de l'ongle, qui siège préférentiellement au niveau du gros orteil ou au niveau du pouce, sous l'aspect d'une mélanonychie ou s'exprime par une bande dès lors qu'elle est située dans la matrice unguéale. [104]



**Figure44 : Mélanome Unguéal. Service de dermatologie CHU HASSAN II**

Les signes d'orientation sont :

- L'apparition ou la modification récente
- La largeur supérieure à 4 mm et surtout l'élargissement en allant vers la racine de l'ongle
- Bandes multiples sur un seul ongle avec une irrégularité dans les épaisseurs des différentes bandes et dans les distances séparant les unes des autres. En revanche, l'existence des bandes mélanonychiques sur plusieurs ongles est plus rassurante et peut être d'origine raciale ou iatrogène.
- Débord de la pigmentation sur la peau péri-unguéale, également dénommé signe de Hutchinson. L'évolution spontanée du mélanome au niveau de cette localisation se fait vers la dystrophie de l'ongle voire sa destruction ou vers une tumeur ulcérée.

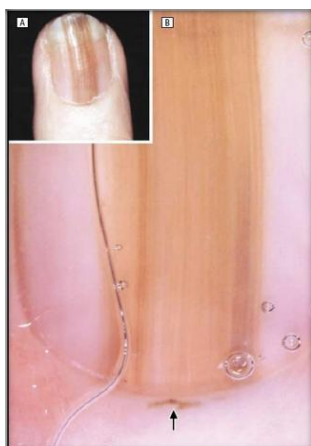


Figure 45 : mélanome unguéal : aspect clinique et dermoscopique (flèche noire signe hutchinson) [94]



Figure 46 : mélanome acral de type unguéal [87]

### 3.Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin)

Il représente 5 à 10 % des mélanomes et présente de nombreuses particularités par rapport aux autres formes cliniques de mélanome : Atteinte des zones photo-exposées, essentiellement le visage (tempes et régions malaires). Il survient chez les sujets de plus de 60 ans, plus fréquemment de sexe féminin et ayant été exposés à un rayonnement solaire chronique.

Le mélanome de Dubreuilh se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. La phase d'extension horizontale dure plusieurs années avant d'évoluer vers une forme invasive qui apparaît plus noire ou sous la forme d'un nodule ou d'une zone indurée ou ulcérée.

### 3. Mélanomes achromiques

Ces mélanomes qui ne sont pas pigmentés se présentent généralement sous la forme d'une lésion rose ou rouge. Leur diagnostic est difficile car ils peuvent simuler d'autres types de tumeurs cutanées (carcinome basocellulaire, fibrome, granulome pyogénique, botryomycome). Leur pronostic est généralement réservé, d'abord à cause du retard diagnostic, et aussi du fait de leurs formes nodulaires à croissance rapide.

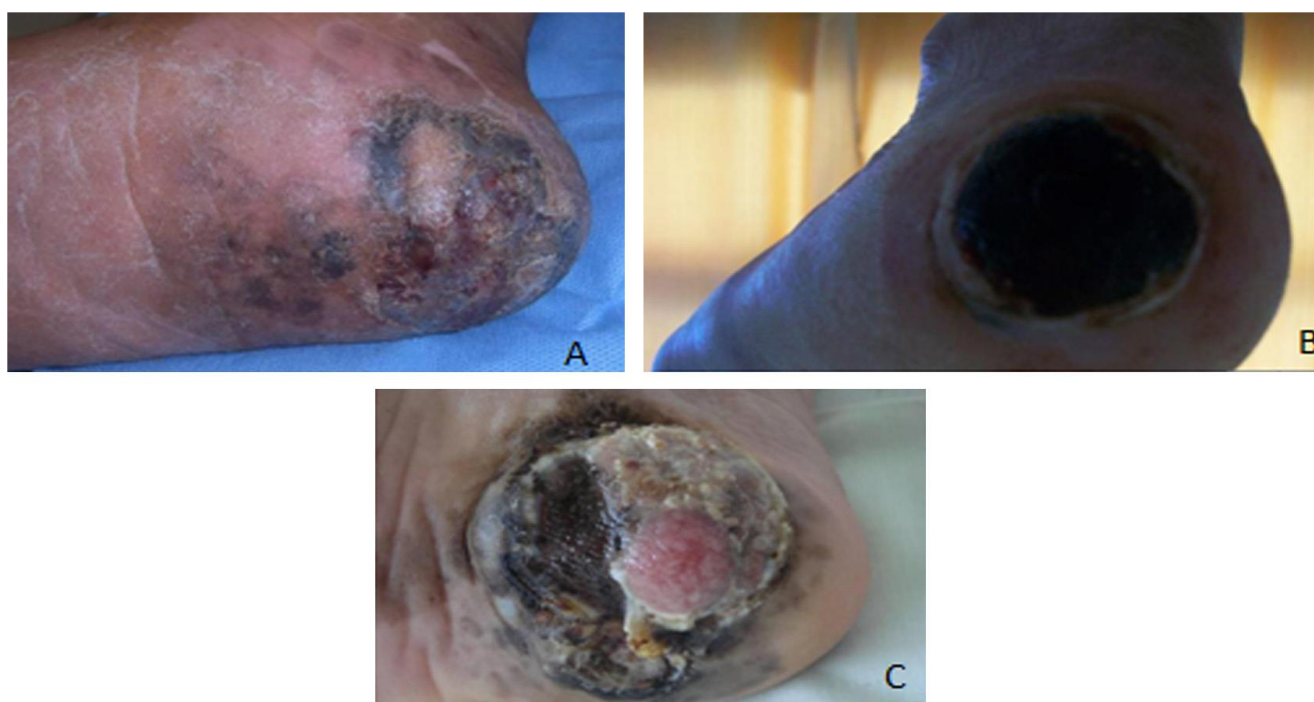


Figure 47 :. A. Macule pigmentée squameuse. B. Nodule pigmenté du talon gauche. C. Tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée. Etude au service de Traumatologie B4 [3]



Figure 48 : formes cliniques du mélanome [47]

## VI.BILAN D'EXTENSION : Standards et recommandations

Après le diagnostic de mélanome, un bilan initial est nécessaire pour :

- Rechercher un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 %, celui-ci est souvent découvert de façon concomitante en premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit. [105]
- Rechercher une récurrence locale, en transit, régionale ou à distance.
- Rechercher une autre tumeur (liée au mélanome dans la plupart des études épidémiologiques) comme les carcinomes baso-cellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés [87]. Le bilan d'extension initial n'est pas standardisé.

Les experts ont distingué :

- Les mélanomes avec très faible probabilité d'extension ganglionnaire et à distance.
- Les mélanomes à fort risque d'extension.

La distinction de ces 2 types permet de réduire ou d'étendre le bilan initial. Celle-

ci se base sur des critères cliniques et histologiques (à valeur pronostic).

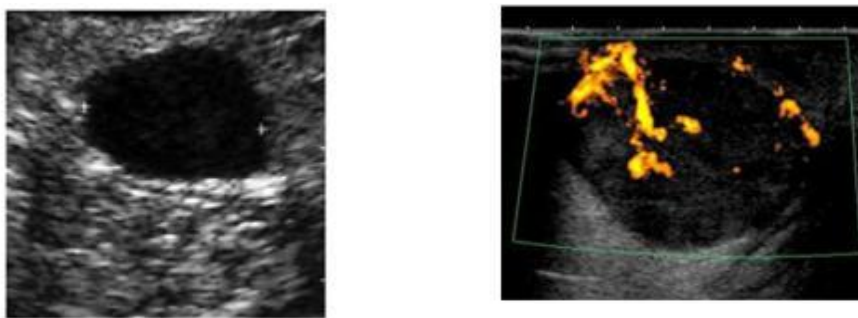
Les critères cliniques incluent : l'absence d'adénopathies palpables et l'absence de métastases en transit ou à distance. Les critères histologiques incluent : l'indice de Breslow ainsi que l'ulcération clinique et surtout histologique (au niveau des couches épidermiques superficielles).

- Pour les mélanomes d'épaisseur  $\leq 1$  mm, le nombre de mitoses par mm<sup>2</sup> doit être précisé car il s'agit également d'un facteur pronostique [106]
- Mélanome <2mm, non ulcéré, index mitotique <2 : pas d'examen systématique. Echographie ganglionnaire / radiographie thoracique / échographie abdominale de référence.
- Mélanome >2mm ou ulcéré ou index mitotique >2: Scanner cérébral, thoracique, abdominal et pelvien APC.[107]

Le dosage des LDH est indiqué en cas de découverte de métastases car il s'agit d'un facteur pronostique. Pour les marqueurs tumoraux, Aucun dosage de marqueur tumoral n'est recommandé. [108]

– **L'échographie :**

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



**Figure 49 : Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique typique de mélanome : hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène (A), avec signal doppler diffus (B). [109]**

Si le ganglion est envahi, une biopsie chirurgicale confirme le diagnostic avant curage, le curage systématique n'est pas recommandé. Si le ganglion est douteux, un contrôle échographique à quatre semaines est demandé. Des études montrent l'intérêt de l'échographie ganglionnaire par rapport à la palpation et en combinaison avec la cytoponction, l'échographie est couramment utilisée en particulier dans certains pays européens soit avant la biopsie du ganglion sentinelle et pendant le suivi. La sensibilité pour la détection d'un ganglion sentinelle positif par échographie avant l'intervention chirurgicale est comprise entre 39% et 79% et la spécificité est de 100%. Les autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction de l'indice de Breslow.

– **Scanner cranio-thoraco-abdomino-pelvien :**

La Tomodensitométrie est indiquée essentiellement chez les patients atteints de mélanome à haut risque (stade IIC, IIIB, IIIC et IIIA avec des métastases ganglionnaires macroscopiques). [1]

Son indication principale permet d'évaluer les métastases thoraciques. Elle a un grand apport dans la recherche des adénopathies médiastinales et hilaires souvent associées à des lésions parenchymateuses et / ou la présence d'une propagation lymphatique. Elle est plus spécifique que les radiographies standard dans l'évaluation

des lésions de la moelle. Elle est particulièrement utile pour la détection des lésions lytiques non individualisables par la scintigraphie osseuse. Les métastases de mélanome étant de localisations multiples (la parotide, le rétropéritoine, la paroi digestive, la graisse sous-cutanée...), justifient une analyse minutieuse. Elles sont hypervascularisées, d'où la nécessité de réaliser des scanners triphasiques comportant un temps artériel à l'étage thoracique, abdominal et pelvien, pour augmenter leur fiabilité. L'augmentation importante de taille en 1 à 2 mois des métastases non traitées est la règle. La recherche systématique de métastase(s) cérébrale(s) est de mise, et conditionne la prise en charge thérapeutique complémentaire : chimiothérapie +/- une radiothérapie stéréotaxique. [110]

– **La tomographie par émission de positrons :**

La tomographie par émission de positrons permet, grâce à l'activité métabolique glucidique élevée des mélanomes, une bonne discrimination entre le tissu tumoral et les tissus sains. Le Pet scan est moins sensible que la TDM pour la détection des petites métastases pulmonaires, et moins sensible que l'IRM pour les métastases cérébrales. En revanche, il est plus sensible pour la détection des métastases dans le médiastin, la région abdominale, la peau, les aires ganglionnaires, les muscles et les os. Les faux positifs sont représentés par les lésions inflammatoires, notamment les sites opératoires récents et les tumeurs bénignes. [106] Le PET scan est indiqué en cas de :

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

– L'IRM corps entier avec séquence de diffusion :

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) du corps entier permet l'exploration de l'ensemble du corps en un seul temps. Elle bénéficie de nouveaux progrès, la séquence de diffusion basée sur le mouvement des molécules d'eau permet une approche fonctionnelle des tissus. L'imagerie de diffusion a une représentation scintigraphique, blanche sur fond noir et après inversion vidéo noir sur fond blanc, facilitant la mise en évidence des anomalies.[111]

Afin d'évaluer les capacités de détection et de caractérisation de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion dans le bilan des localisations secondaires de mélanome, une étude prospective faite par le CHU de Nancy a été faite en 2006 permettant la comparaison entre les performances de l'IRM corps entier aux techniques de dépistages couramment utilisées dans le bilan des mélanomes (scanner et morpho TEP).[112] Les auteurs de cette étude ont conclu que l'intérêt de l'IRM est supérieur au scanner et au morpho TEP pour les localisations osseuses, hépatiques et cérébrales. Le scanner trouve son intérêt par sa résolution spatiale à l'étage pulmonaire, alors que le morpho TEP est supérieur à l'IRM dans la recherche des adénopathies et des lésions des parties molles, quant à la séquence de diffusion qui est particulièrement sensible dans ces localisations, elle réduit l'écart entre les deux techniques.[112] Selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'IRM cérébrale est un test obligatoire chez les patients du stade IV, facultative au stade III et non utilisé chez les patients de stade I et II du mélanome.

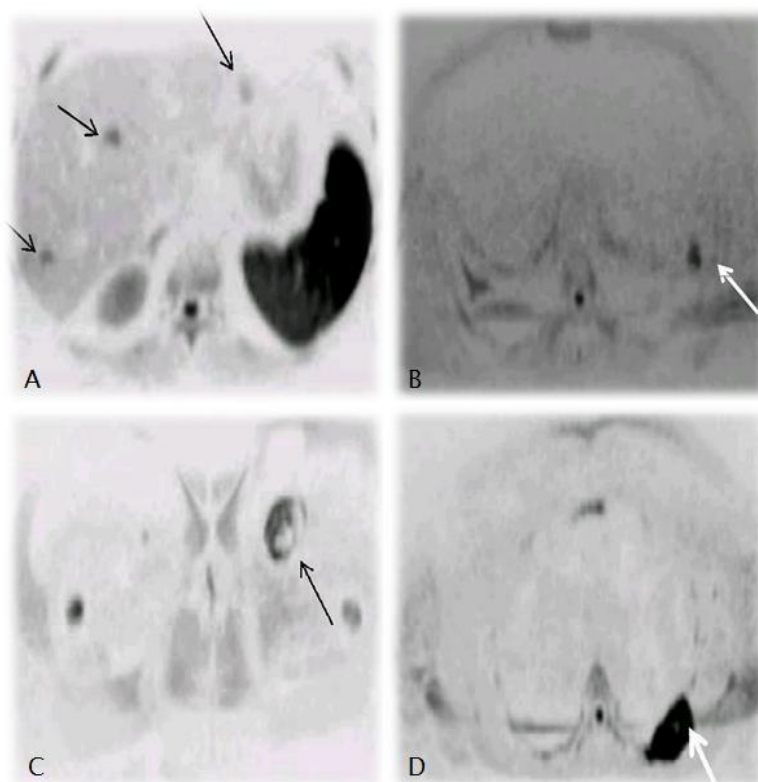


Figure 50 : aspect des métastases d'un mélanome en IRM séquence de diffusion [112]

#### F. Marqueurs tumoraux :

Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont souvent normaux en dehors des métastases. L'expression varie au fil du temps, en fonction de : l'état général du patient, la progression tumorale, les traitements administrés. L'intérêt des marqueurs tumoraux réside dans la surveillance et suivi des patients : La pS100 l'inhibiteur de l'activité du mélanome (MIA), LDH : Marqueur pronostique au stade IV.

#### La protéine S 100 B :

Le dosage sérique de la protéine S100 $\beta$  est un indicateur de survie sans récurrence dans le mélanome. Il est également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique. En revanche, pour les stades I et II, et spécialement chez les malades ayant déjà subi l'exérèse chirurgicale du mélanome, on ne retrouve pas cette valeur

pronostique. Comme il existe une forte corrélation entre la concentration sérique de la protéine S100 $\beta$  et la charge tumorale, il est utilisé comme marqueur de surveillance de réponse au traitement chez les patients au stade métastatique. Il n'est cependant pas un bon indicateur de réponse au traitement dans les stades I, II et III. De plus, il a échoué dans l'identification des patients avec des micro-métastases ganglionnaires détectées par la méthode du ganglion sentinelle. [113]

#### **Le lactate déshydrogénase (LDH):**

Le plus puissant marqueur pronostique dans le mélanome métastatique est le LDH, un marqueur identifié en 1954, aspécifique et augmentant en fonction de la charge tumorale dans de nombreuses entités tumorales, incluant le mélanome. [114]

Sa concentration plasmatique semble être un facteur pronostique indépendant pour les malades en stade IV. Des études comparant LDH et S100 $\beta$  par des analyses multiples ont mis en évidence que la concentration de LDH est le facteur pronostique indépendant le plus puissant dans les stades IV de mélanome. Les valeurs normales chez l'adulte se situent entre 190 et 430 UI /l si dosage à 37°C (valeurs plus basses si le dosage est réalisé à 30°C). Ces valeurs sont augmentées en cas de : Grossesse (surtout 2ème et 3ème trimestre), Infarctus du myocarde, Embolie pulmonaire, Maladies musculaires, dystrophies, myopathies inflammatoires, Hépatites, cirrhoses, cholestases, cancer du foie, Lymphomes, leucémies, Certaines anémies, Infarctus rénal, Etats de choc, brûlures, actes chirurgicaux, comas, Collagénoses, Rejets de greffe, Certaines tumeurs. Les médicaments pouvant interférer dans le dosage : Antiépileptiques, D-pénicillamine. Ainsi, en raison de son statut pronostique, de sa méthode de détection facile, la concentration sérique de LDH est le seul marqueur moléculaire inclus dans la classification actuelle de l'AJCC pour les stades IV .

Bilan initial du mélanome selon les SOR

<p><u>Stade I AJCC</u> <b>Standards</b> Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p><u>Stades IIA et IIB (NO clinique)</u> <b>Standards</b> Examen clinique complet. L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p><b>Options</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ échographie locorégionale de la zone de drainage,</li><li>■ les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appels.</li></ul> <p><u>Stades IIC et III AJCC</u> <b>Standards</b> Examen clinique complet L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.</p> <p><b>Options</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ échographie locorégionale de la zone de drainage,</li><li>■ TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale,</li><li>■ TEP-FDG pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC).</li></ul>
--

Figure 51 : Bilan initial du mélanome selon le SOR [115]

## VII. CLASSIFICATION

8<sup>ème</sup> édition de la Classification de l'AJCC [116]. Entrée en vigueur : 1er janvier 2018. [117] La classification utilisée est la classification TNM avec les stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). [118] L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui est entrée en vigueur le 1er Janvier 2018, elle prend en compte l'épaisseur, l'ulcération de la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M).

Cette classification pratique et reproductible, permet une évaluation de l'extension de la maladie et de son pronostic, et une meilleure codification des indications du traitement. Par ailleurs elle permet de classer les patients en trois groupes distincts selon l'évolution de leur maladie :

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

## **1. Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération) : catégorie T**

L'épaisseur de la tumeur donne une indication sur le degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic. On utilise l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur comprise entre les cellules superficielles de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde. [116] L'ulcération, en surface du mélanome est un facteur pronostic d'une importance cruciale. Il s'agit de la destruction de l'épiderme en regard du mélanome, cette ulcération est visible au microscope, ou parfois à l'oeil nu.

On regroupe fréquemment les mélanomes en 3 groupes :

« Fin » < 1 mm,

« Intermédiaire » entre 1 mm et 4 mm,

« Épais » > 4 mm.

Critères de T1 modifiés : La présence de mitoses n'est plus un critère, bien qu'il soit toujours recommandé que le taux soit signalé. Les catégories pT1a et pT1b sont classées en fonction de : la présence ou non d'ulcération (comme dans l'édition précédente), et la profondeur de Breslow supérieure ou inférieure à 0,8 mm. [117]

EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS		
N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT, SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

## 2. L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases en transit ou de micrométastases : catégorie N [116]

Les cellules cancéreuses qui circulent entre le mélanome primitif et les ganglions lymphatiques les plus proches peuvent y former de nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées appelées métastases en transit, et correspondent à une lésion d'au moins 0,05mm séparée de la tumeur primitive par du derme sain et situées à plus de 0,3mm de la tumeur primitive. Les micrométastases sont diagnostiquées par la recherche du ganglion sentinelle ou après lymphadénectomie élective, définies comme tout nid discontinu de cellules métastatiques intralymphatiques > 0,05 mm de diamètre qui sont clairement séparées par le derme normal (pas de fibrose ou d'inflammation) du principal composant invasif du mélanome sur une distance d'au moins 0,3 mm, tandis que les macrométastases sont définies comme des métastases ganglionnaires cliniquement détectables, confirmées par cytoponction ou lymphadénectomie.

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

Les cellules cancéreuses peuvent envahir des organes autres que les ganglions lymphatiques et développer des métastases à distance. [116]Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un mélanome sont le poumon, la peau, le foie et le cerveau. [119]

M CATEGORY <sup>b</sup>	M CRITERIA	
	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

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

**Tableau 6 : Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8e révision [119]**

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

## VIII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

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

### 1. Les tumeurs mélanocytaires :

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

- **Nævus mélanocytaire** : Il ne pose habituellement pas de problème diagnostique. Sa petite taille, ses contours réguliers, sa couleur homogène permettent d'évoquer la nature bénigne de cette lésion. [120]

Une folliculite sous-nævique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit. Au moindre doute, un examen histologique, après exérèse complète de la lésion, doit être réalisé. [121]



Figure 51 : Nævus mélanocytaire bénin de topographie palmaire (a). Dermoscopie : patron parallèle des sillons, en principe synonyme de lésion bénigne (b). [122]

- **Nævus congénitaux** : Leurs caractéristiques varient selon leur taille. Lorsqu'ils

sont inférieurs à 20cm de diamètre, les nævus congénitaux affichent souvent les caractères cliniques de bénignité des nævus (symétrie, homogénéité de la répartition des couleurs, contours réguliers). En revanche, les nævus géants de plus de 20 cm de diamètre ont souvent une pigmentation irrégulière avec présence de petites macules ou papules dispersées sur leur surface. Leurs contours sont mal limités avec des lésions satellites. Le diagnostic de transformation maligne d'un nævus congénital est le plus souvent difficile, voire impossible cliniquement. [121]

- **Pseudomélanome de Kornberg et d'Ackerman** : Il s'agit d'un diagnostic histologique difficile lors de la biopsie d'une récurrence pigmentaire après exérèse incomplète d'un nævus mélanocytaire. L'anamnèse aide à redresser le diagnostic.
- **Nævus bleu** : C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds, sur les fesses ou dans la région sacrococcygienne. Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.
- **Nævus de Spitz** : Cliniquement d'aspect bénin, cette lésion touche préférentiellement les enfants et les adultes jeunes. Il survient sur le visage et les membres. Il s'agit d'une lésion nodulaire, de petite taille, inflammatoire, rosée, que son aspect histologique peut faire confondre avec un mélanome nodulaire. L'âge du patient est le principal argument permettant d'évoquer le diagnostic.
- **Nævus spilus** : Il s'agit d'une tache café au lait présente à la naissance qui se couvre progressivement de petits nævus lenticulaires. Bien qu'il soit bénin, l'apparition de zones pigmentées irrégulières peut, dans certains cas, faire

discuter un mélanome, d'autant plus que quelques mélanomes sur nævus spilus ont été décrits.

- **Lentigines** : Le lentigo simple ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques, sauf pour la forme récemment décrite en « tache d'encre ». Cette lésion de couleur noire, à pigmentation irrégulière, prend un aspect réticulaire qui peut faire discuter un mélanome. Son exérèse pour analyse anatomopathologique est indispensable.
- **Nævus atypique** : Un nævus est considéré cliniquement atypique lorsque sa taille est supérieure à 5 mm, sa couleur inhomogène avec un fond érythémateux, ses contours irréguliers ou mal limités. L'aspect histologique est parfois, celui d'un nævus dysplasique. Ces nævus dysplasiques surviennent sporadiquement ou s'intègrent dans un syndrome du nævus dysplasique. [87]

#### Diagnostic différentiel du mélanome acral :

##### Formes palmo-plantaires :

- La pseudo-chromidrose palmo-plantaire qui est due à des troubles de la transpiration.
- La tinea nigra qui est une mycose pigmentée.
- Le tatouage (goudron).
- L'hématome enkysté dans la couche cornée.

##### Forme unguéale :

- L'hématome unguéal : Il est recommandé de faire 2 clichés photographiques à 3 semaines d'intervalle. Si la matrice ne se nettoie pas en 6 semaines, il faut faire une biopsie.

- Le panaris infectieux : il peut être noirâtre mais il n'apparaît pas véritablement tumoral et comporte une collection de pus. Un examen cytologique peut être utile.
- Le botriomycome est relativement homogène.
- L'angiome.
- Une onychomycose [123]

## 2. Lésions non mélanocytaires :

- **Kératoses séborrhéiques** : Lésions habituellement multiples siégeant sur les zones séborrhéiques du visage et du tronc. L'aspect clinique est celui de lésions jaunâtres, brunes ou franchement noires, à la surface verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques. La surface est mate, les bords sont nets. Le diagnostic différentiel avec un mélanome est habituellement facile, la dermatoscopie permet aisément de redresser le diagnostic dans les cas difficiles [124].



Figure 52 : kératose séborrhéique [125]

**Carcinome basocellulaire pigmenté** : Il peut prêter à confusion avec un SSM ou avec un mélanome nodulaire. L'aspect perlé de la lésion ou la présence de télangiectasies peuvent orienter le diagnostic. La dermatoscopie peut également s'avérer utile.[120]



Figure 53 : carcinome baso-cellulaire [125]

- **Histiocytobrome pigmenté** : Lésions nodulaires, strictement intradermiques, pouvant être pigmentées. La palpation de ces lésions qui est assez caractéristique permet en général de redresser le diagnostic.
- **Hémangiome** : Il peut prendre une coloration bleutée ou noire lorsqu'il est irrité. La dermatoscopie est caractéristique.
- **Botryomycome** : Il peut poser un problème diagnostique avec un mélanome nodulaire achromique.

## IX. EVOLUTION

Le risque évolutif est celui de la survenue de métastases qui sont parfois tardives.

Le taux de survie entre 5 et 10 ans, tous paramètres confondus, se situe entre 74 % et 86 %.

L'évolution peut se faire vers une récurrence locale, locorégionale, ou vers la constitution de métastases viscérales.

### 1. Récurrence locale

La récurrence locale est dite vraie lorsqu'à l'analyse anatomopathologique on retrouve un contingent « in situ » associé. Le traitement chirurgical doit alors être celui d'une lésion primitive. Il consiste en une excision avec une marge macroscopique de tissu sain. [126] Il s'agit de toute formation tumorale mélanocytaire survenant à une distance de 2 à 5 centimètres au plus de la cicatrice initiale. Les récurrences locales peuvent être identifiées par l'examen clinique et découvertes dans 72% des cas par le patient. [127]

Elles peuvent être uniques ou multiples et sont considérées comme une extension de la tumeur primitive. Le risque de récurrence locale est en fonction, pour la plupart des auteurs, de l'épaisseur de la tumeur (inférieur à 1% pour les tumeurs < 1 mm, environ 10% pour les tumeurs > 4 mm), de la taille des marges d'exérèse [115], de l'existence d'une ulcération et de l'âge du patient. [128] La récurrence survient plus souvent dans les deux ou trois premières années, si l'épaisseur est supérieure à 3mm. Dans les rares cas où la récurrence survient pour des épaisseurs < 0,76 mm (<1%), elle peut être tardive (après la sixième année) et on a même décrit un cas de récurrences ultra-tardives (> 17 ans) [129]. Les récurrences locales sont possibles même en cas d'exérèse bien conduite, elles concernent 52% des malades. [130]

## 2. Récidive loco-régionale

La récidive locorégionale englobe les récidives ganglionnaires régionales et les récidives cutanées en amont des aires ganglionnaires de drainage. Les récidives ganglionnaires sont traitées de la même façon que l'envahissement ganglionnaire primitif (curage). Les récidives locorégionales cutanées sont le premier site de récidive dans la majorité des cas. Elles englobent les lésions satellites et les métastases en transit. La survie est identique entre la présence de satellites et les métastases en transit ou les métastases ganglionnaires, la distance n'influant pas sur la survie. La survenue de ces types de lésions est un facteur prédictif fort de métastases viscérales. [131] Les métastases ganglionnaires régionales représentent le site le plus fréquent de l'évolution métastatique des mélanomes, environ la moitié des cas. Le risque d'atteinte ganglionnaire clinique survient dans les trois ans après le diagnostic de mélanome, il est fonction de l'épaisseur tumorale. Ainsi ce risque a été estimé à 2% pour les mélanomes inférieurs à 0,76 mm, 25% pour les mélanomes de 0,76 mm à 1,5 mm, 57% pour les mélanomes supérieurs à 4 mm.[132]

## 3. Métastases :

Dans l'histoire naturelle du mélanome, la survenue de métastases est maximale lors des trois premières années puis diminue ensuite avec le temps. [133] L'intervalle libre est cependant plus court dans les mélanomes épais. Le taux de survenue serait de 50% dans les 12 mois pour les mélanomes de plus de 3 mm d'épaisseur. Des métastases tardives ne sont pas exceptionnelles et le risque annuel de métastases après 10 ans serait encore de 4% par an. Dans plus de deux tiers des cas, la survenue de métastases extra-ganglionnaires est précédée par le stade d'atteinte ganglionnaire. L'existence de métastases à distance comme premier site

métastatique est observée dans 20 à 27% des cas. Une atteinte simultanée locorégionale et à distance survient dans près d'un tiers des cas dans certaines séries.[134]

Les délais et fréquences de survenue d'une première métastase sont corrélés à l'indice de Breslow. La survenue d'une métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la possibilité de décès est maximale entre la deuxième et la troisième année postopératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives, les métastases tardives peuvent survenir au-delà de 10 ans. Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est surtout lié au nombre de ganglions atteints et on distingue trois sous-populations:

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

En fonction de ces sous-populations, la survie à 5 ans est entre 14 à 79 %. Au cours du stade métastatique, ce pronostic est sombre avec un taux de survie d'environ 8 % à 5 ans et d'environ 5 % à 10 ans, avec une médiane de survie de 6 à 9 mois. Cette survie est plus longue avec les métastases cutanées et ganglionnaires qu'avec les métastases viscérales.[135]

Dans 18 à 27 %, les premières métastases sont viscérales. Les localisations des premières métastases à distance sont :

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

L'indice de Breslow constitue le marqueur pronostique indépendant le plus puissant et il existe une corrélation quasi linéaire entre épaisseur et mortalité.

D'autres facteurs pronostiques sont reconnus : existence d'une ulcération considérée comme un facteur indépendant de caractère péjoratif, profondeur d'invasion selon Clark qui aurait une valeur pronostique indépendante pour les mélanomes de moins de 1 mm de Breslow[136], index mitotique (nombre de mitoses par mm<sup>2</sup>), présence d'une invasion vasculaire ou lymphatique ou d'embolies, présence de phénomènes de régression qui ont tendance à minorer le Breslow. Le sexe masculin, l'âge avancé, les localisations « tête-cou-extrémités » seraient des facteurs de mauvais pronostic cependant fortement corrélés au Breslow. Le statut du ganglion sentinelle (GS) constitue également un facteur pronostique indépendant. Au stade ganglionnaire régional (stade III), le pronostic varie fortement en fonction du nombre de ganglions envahis, du caractère micro- ou macroscopique de l'atteinte, et de l'existence ou non d'une ulcération de la tumeur primitive. Au stade métastatique, les durées de survie sont très courtes (médiane de survie entre 6 et 9 mois). Elles varient selon le nombre de sites métastatiques avec une médiane de 7 mois chez les patients ayant un seul site métastatique, 4 mois chez les patients ayant deux sites métastatiques et 2 mois lorsque plus de deux sites métastatiques sont identifiés. [137]

Le tableau ci-dessous donne les prédictions de survie à 5 ans des patients atteints d'un mélanome de stade III [138] :

Probabilité de survie à 5 ans pour les patients atteints d'un mélanome de stade III en fonction du statut ganglionnaire et de la présence d'une ulcération

Ulcération	Atteinte ganglionnaire microscopique			Atteinte ganglionnaire macroscopique		
	1 ganglion envahi	2/3 ganglions envahis	> 3 ganglions envahis	1 ganglion envahi	2/3 ganglions envahis	> 3 ganglions envahis
Absente	69 %	63 %	27 %	59 %	46 %	27 %
Présente	52 %	50 %	37 %	29 %	25 %	13 %

# Partie 2 : PATIENTS ET

# METHODES

## I. Patients

Cette étude s'est intéressée aux patients porteurs de Mélanomes des membres suivis au service de traumatologie et orthopédie B4 du CHU Hassan II de Fès.

49 patients présentant un mélanome des membres ont bénéficié d'une biopsie avec étude anatomo-pathologique et ont été pris en charge au sein du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

### **Critères d'inclusion:**

- Patients pris en charge dans le service au cours de la période de l'étude.
- Tumeurs siégeant sur les extrémités.
- Preuve histologique de mélanome obligatoire.
- Dossier médical exploitable.
- Patients hospitalisés en intention d'être traités.

### **Critères d'exclusion:**

- Absence de preuve histologique.
- Les patients ne disposant pas de preuve anatomo clinique.
- Dossier médical non exploitable.
- Tumeur de la face, du crâne, du cou et du tronc.
- Cas pédiatriques.

## II. Considérations éthiques

Cette étude a été réalisée en respectant les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains mentionnés dans la déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale[139] . Le traitement des données a été effectué en respectant l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations. Pour compléter ce travail, nous avons procédé à une recherche bibliographique basée sur :

- Articles et ouvrages disponibles sur : Medline, Science direct, Pubmed
- Annales de Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO
- Analyse des thèses et l'étude des ouvrages de traumatologie-orthopédie et de dermatologie disponible au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- Revues de la littérature
- Clichés photographiques du service de dermatologie du CHU Hassan 2 Fès ainsi que le service de traumatologie orthopédique B4.

### **III. But de l'étude**

Nous proposons par ce travail une contribution à l'étude de la chirurgie du mélanome, dans la perspective de soulever la corrélation entre la marge d'exérèse et le taux de récurrences chez les patients opérés.

Nous envisageons d'analyser les aspects thérapeutiques et évolutifs du mélanome, tout en mettant le point sur le profil épidémiologique, clinique en analysant les différentes caractéristiques cliniques et morphologiques (description de la tumeur initiale), anatomopathologique et pronostique des cas de

Mélanomes répertoriés au service de chirurgie ostéoarticulaire du CHU Hassan II de Fès dans la période allant de janvier 2014 à juin 2019.

### **IV. Type et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique. Tous les patients ayant un mélanome confirmé histologiquement et opéré au sein du service sur la période étalée entre le mois de Janvier 2014 et Août 2019 ont été recrutés dans cette étude.

## V. Recueil des données et fiche d'exploitation

Les données des patients ont été recueillies à partir des registres hospitaliers du service de traumatologie orthopédique B4 du CHU Hassan II de Fès et ensuite établis sur des fiches d'exploitation.

Pour accéder à des informations plus pertinentes et détaillées afin de compléter notre étude, nous avons eu recours à d'autres ressources :

- Service de Dermatologie du CHU Hassan II : accès aux dossiers médicaux incluant les détails de l'examen clinique des lésions initiales constituant le motif de consultation des malades diagnostiqués initialement dans le service de dermatologie puis transférés au service de traumatologie orthopédie II
- Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II : accès aux comptes rendus des examens anatomo-pathologiques effectués chez les patients.
- Service d'oncologie-radiothérapie du CHU Hassan II : accès aux compléments de prise en charge et suivi des malades opérés (complément thérapeutique au stade de dissémination loco régionale, ou prise en charge palliative).

Les différents paramètres étudiés ont été notés sur des fiches d'exploitation qui ont permis le recueil de données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, ainsi que les types histologiques et l'évolution, afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

## Fiche D'exploitation

### Paramètres Sociodémographiques

- Nom
- Sexe
- Age
- Date d'hospitalisation
- Numéro de téléphone
- Origine

### Facteurs de risque

- Facteur génétique
  - Phototype blanc (peau claire / cheveux blonds ou roux, éphélides)
  - Antécédent personnel de mélanome
  - Antécédents familiaux de mélanome
  - Naevus pré existant
- Syndrome des naevus atypiques
- Exposition solaire (intermittente / coup de chaleur)
- Mélanome de novo
- Notion de Microtraumatisme
- Tabagisme actif / passif

### Diagnostic positif

#### A / Diagnostic Clinique

1- Lésion pigmentée : caractéristiques de la lésion élémentaire et son évolution :

\* Taille \* Ancienneté \* Localisation \* Bordure, symétrie \* Peau péri-lésionnelle

\* Surface, saignement au contact

2- Tumeur cutanée :

\*Tuméfaction \*Tumeur ulcéro-bourgeonnante \*Macule pigmentée.

3- Autre signe révélateur :

\*Nodule, cicatrice ulcérée, ulcération fissurée, bande mélanochique unguéale, tuméfaction ulcérée \*syndrome tumoral : Douleur

4-Examen des aires ganglionnaires

5- Délai entre l'apparition de la lésion initiale et la première consultation

## **B/ Diagnostic Histologique**

-Examen Histologique après exérèse

- Localisation
- Critères architecturaux
- Niveau de CLARK
- Indice de Breslow
- Présence ou non d'une ulcération
- L'index mitotique
- Envahissement vasculo-nerveux

-la Classification Anatomico-Clinique

- mélanome **superficiel extensif**
- mélanome **nodulaire**
- mélanomes **lentigineux**
- mélanome **acral**
- mélanome de **Dubreuilh**
- mélanome des **muqueuses**

-Etude immuno-histochimique

Melan A , HMB45 , PS 100

### Bilan d'extension :

L'examen clinique et paraclinique :

- Echographie des parties molles et ganglionnaire
- TDM TAP : Les métastases : Pulmonaires, Ganglionnaires , Péritonéales ,Hépatiques , Médiastinale, Cérébrales, Osseuses

### Traitement :

- Délai entre le diagnostic positif (preuve histologique) et la chirurgie d'exérèse
- Un traitement chirurgical conservateur ou mutilant selon le type, le stade TNM, la localisation tumorale et l'état général des patients :
  - o Exérèse chirurgicale
  - o Amputation des membres
  - o Curage ganglionnaire
  - o Marge de sécurité : 1 cm – 2cm – 3cm

Traitement adjuvant : Chimiothérapie , Radiothérapie, Chirurgie réparatrice : Greffe cutanée

### Evolution

- Récidive
- Reprise chirurgicale
  - Curage ganglionnaire, Exérèse élargie suite à une récurrence locale, Amputation
- Rémission
- Durée moyenne de suivi
- Intervalle de récurrence
- Survie sans récurrence locale ou régionale

# Partie 3 : RESULTATS

## I. Caractéristiques démographiques

L'étude est étalée sur 5 ans, de Janvier 2014 au mois d'Août 2019 incluant 49 patients. En moyenne, il existe 17 patients hospitalisés par 2 ans, et pris en charge au service de Traumatologie B4. L'origine des patients relève une prédominance des zones rurales. La moyenne d'âge est de 65ans avec une nette prédominance féminine.

- **Répartition en fonction du sexe** : Il existe une prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin (31 femmes pour 18 hommes), avec un sex-ratio de 0.58.
- **Répartition en fonction de l'âge** : L'âge des patients varie entre 41 ans et 90 ans, avec un âge moyen de 65 ans.

**Tableau 1: Caractéristiques démographiques n= 49**

	Nb	%
<b>Sexe</b>		
Femme	31	63%
Homme	18	37%
<b>Age</b>		
Moyenne	64,78	
41-65 ans	28	57%
66-90 ans	21	43%
<b>Origine géographique</b>		
Taza Tahla Taounate	10	20%
Fès	9	18%
Meknes	8	16%
Khénifra	5	10%
Azrou Ifrane	4	8%
Errachidia et Rissani	3	6%
Autres	6	12%
<b>Date de l'hospitalisation</b>	Nb	%
2014-15	17	35%
2016-17	17	35%
2018-19	16	33%

## II. Type histologique et Localisation

**Tableau 2 : Type histologique et Localisation**

Type histologique	Nb	%
Nodulaire	18	36,73%
Acro-lentigineux	17	34,69%
SSM Superficiel Extensif	2	4,08%
Ulcéré	1	2,04%
Inconnu	11	22,45%
Localisation	Nb	%
Plante du pied	22	44,9%
Talon	7	14,3%
Unguéal	7	14,3%
Gros orteil	4	8,2%
Cuisse et jambe	4	8,2%
Membre sup	3	6,1%
Inconnu	2	4,1%

Localisation du Mélanome	Plantaire	Unguéal	autres	
nombre	29	11	8	
pourcentage	60,4%	22,9%	16,7%	
Type histologique	Acro-lentigineux	Nodulaire	SSM	Non connu
nombre	17	18	2	12
pourcentage	35,4%	37,5%	4,2%	25,0%

La localisation plantaire est la plus fréquente parmi les mélanomes acraux de notre série, avec une prédominance à 60%. Le type histologique le plus fréquent est le mélanome nodulaire :

- 18 patients ont présenté un mélanome nodulaire
- 17 patients ont présenté un mélanome acro-lentigineux
- 2 patients ont présenté un mélanome type SSM superficiel extensif
- Le reste des malades ne disposent pas de données des preuves histologiques

### III. Facteurs de risque

- Notion de micro traumatisme : La notion de micro traumatisme qui précède la lésion primitive est retrouvée chez 30% des patients (14 patients).
- Exposition solaire intense : La notion d'exposition solaire chronique existe chez 32% des patients (16 patients).
- Antécédent personnel de mélanome : 1 patient (2%)
- Antécédent familial de mélanome : 1 patient (2%)
- Tabagisme chronique : 12 patients (24 %)
- Phototype
  - o Phototype 4 : 10 patients (20%)
  - o Phototype 3 : 8 patients (16 %)
  - o Phototype 2 : 2 patients (4 %)

### IV. Etude Clinique

- Délai entre l'apparition de la lésion initiale et la première consultation : Le délai entre les premiers signes cliniques remarquables par le patient (lésion initiale) et sa consultation est compris entre 3 mois et 7ans. Il est en moyenne de 3 ans.

#### Antécédents :

- Hypertension artérielle : 8 patients
- Diabète : 6 patients

Signe révélateur :

- Tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée : 21 patients
- Macule pigmentée brune : 10 patients
- Nodule, cicatrice ulcérée, ulcération fissurée, bande mélanochique unguéale, anonychie, tuméfaction ulcérée

D'autres signes / syndrome tumoral : Douleur

- Taille de la tumeur initiale : La taille varie entre 1cm et 15cm avec une moyenne de 4.26 cm
- Examen des aires ganglionnaires : Adénopathies inguinales chez 5 cas, adénopathies axillaires chez 2 cas.

## **V. L'étude histologique**

Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie avant le geste opératoire. Sur le plan anatomo-pathologique, le type nodulaire est retrouvé dans la majorité des cas, avec un indice de Breslow de 8mm en moyenne et le niveau de Clark IV est retrouvé dans la majorité des cas.

L'examen de la pièce opératoire a permis de recueillir les résultats suivants.

### **1. Aspects macroscopiques des Mélanomes selon leurs localisations :**

Aspects de mélanomes plantaires pris en charge au service : [3]



Figure 54 : mélanome acral au niveau du talon droit [40]



Figure 55 : Tumeur pigmentée du talon gauche [140]



Figure 56 : Tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée du talon droit [96]

## 2. Aspect microscopiques des Mélanomes selon leurs localisations :

La série de mélanomes diagnostiqués a révélé :

- Le nombre de mitoses est en moyenne : 11 mitoses / 10 champs.
- Il varie de 2 à 22 mitoses / 10 champs.
- L'ulcération est présente dans 37% des cas. (18 patients)
- L'étude cytologique objective une prolifération mélanocytaire d'architecture nodulaire en nappes diffuses dans 30% des cas (15 patients)
- L'envahissement vasculo-nerveux est présent dans 6 % des cas (3 patients)
- L'indice de Breslow varie entre 1 mm et 30mm avec une moyenne de 8 mm,

en fonction du type histologique :

Indice de BRESLOW en mm	>6	6	5	1-4	Non Connu
Nombre de Patients	15	6	7	8	11
Pourcentage	31 %	12%	14.3%	16%	24%

Le niveau de Clark était à

- V chez 14 patients : 27% des cas
- IV chez 16patients : 33% des cas
- III chez 4 patients : 8% des cas
- II chez 2 patients : 4% des cas
- I chez 3 patients : 6% des cas

Indice de CLARK	1	2	3	4	5	Non connu
Nombre de patients	3	2	4	16	13	10
Pourcentage	6,12%	4,08%	8,16%	33%	27%	20%

**Etude Immuno-histochimique :**

- Melan A + chez 13 patients
- HMB45 + chez 13 patients
- Ps 100 + chez 7 patients

Marqueurs IHC	Négatif	PS 100 +	HMB45+	Melan A+	Les 3 Marqueurs +	Hmb45 + Melan A+
Nombre de patients	33	7	3	3	7	3
Pourcentage	67.3 %	14.28 %	6.12 %	6.12 %	14.28	6.12%

**VI. Bilan d'extension :**

Apprécié par l'examen clinique et paraclinique : Echographie des parties molles et ganglionnaire associée à une TDM TAP chez tous les patients.

L'examen clinique est normal chez 14 patients (28 % des cas). La palpation ne retrouve pas de douleur, et les aires ganglionnaires sont libres.

**Les métastases :**

Retrouvées chez 23 patients, étaient :

- Pulmonaires chez 11 patients. (Micronodules pulmonaires avec infiltrats alvéolaires)
- Ganglionnaires chez 10 patients. (Adénopathies cervicales, axillaires, jugulaires, carotidiens, sous maxillaires, poplités, inguinales)
- Péritonéales chez 4 patients
- Hépatiques chez 4 patients
- Médiastinales chez 2 patients

- Cérébrales chez 2 patients
- Osseuses chez 1 patient

## VII. Traitement :

Sur le plan thérapeutique, tous les patients de notre série ont bénéficié, au sein du service de traumatologie- orthopédique II, d'un traitement chirurgical conservateur ou mutilant selon le type, le stade TNM, la localisation tumorale et l'état général des patients.

**Délai entre le diagnostic positif (preuve histologique) et la chirurgie d'exérèse :**

Il varie entre 1 mois et 8 mois, il est d'un mois et demi en moyenne.

**Traitement chirurgical :** L'exérèse de la tumeur a été réalisée chez tous les patients.

Elle a été estimée de large dans tous les cas. Le traitement chirurgical réalisé chez tous les patients est réparti comme la suite :

- Exérèse chirurgicale : 34 patients (69%)
- Amputation des membres : 13 patients (26%)
- Curage ganglionnaire : 15 patients (30%)
- Marge de sécurité:

Marge de sécurité en cm	1	2	3
Nombre de patients	4	27	17
Pourcentage	6%	59%	35%

**Traitement médical adjuvant :**

- Chimiothérapie : indiquée chez 15 patients.
- Radiothérapie : indiquée chez 4 patients.
- Chirurgie réparatrice par Greffe cutanée chez 6 patients

## VIII. Evolution :

### Le taux de récursive :

La récursive locale est dite vraie lorsqu'à l'analyse anatomopathologique on retrouve un contingent « in situ » associé. Le traitement chirurgical doit être celui d'une lésion primitive. Il consiste en une excision avec une marge macroscopique de tissu sain. [126]

Récursive	Non Connu	Non	oui
Nombre de patients	3	20	26
Pourcentage	6%	40%	53%

### 1.Reprise chirurgicale

23 patients soit pour un curage ganglionnaire, ou une exérèse élargie suite à une récursive locale, ou une amputation.

### 2.Rémission :

Pendant une durée étalée sur 5 ans :

- 18 patients sont en vie sans récursive locale ou régionale.
- 26 patients ont présenté une récursive locale pour laquelle ils ont bénéficié d'une ré-exérèse. Actuellement ils sont en vie sans notion de récursive.
- 4 patients ont été perdus de vue.
- 1 patient est décédé par état de choc septique
- **L'intervalle de reprise chirurgicale :** Varie entre 1 mois et 14mois avec une moyenne de 4mois
- **Survie sans récursive :** Elle concerne 36% des patients.

Dans notre série, l'évolution des patients en fonction du type histologique s'est déroulée comme ce qui suit :

TYPE HISTOLOGIQUE	RECIDIVE LOCO REGIONALE		METASTASES	
	OUI	NON	Nb de cas	Localisation
<b>SSM</b>	1	1	1	Pulmonaire
<b>ACRO-LENTIGINEUX</b>	9 52%	5 29%	7	Pulmonaire Hépatique Ganglions inguinaux
<b>NODULAIRE</b>	11 61%	7 38%	12	Pulmonaire Hépatique Adénopathies Mésentériques
<b>Autres</b>	5	7		
<b>Total</b>	26	20	20	

Le taux de récurrence des patients en fonction de la marge d'exérèse est comme ce qui suit :

Marge d'exérèse	RECIDIVE LOCO REGIONALE		METASTASES	
	OUI	NON	Nb de cas	Localisation
<b>1 cm : 4 patients</b>	1 5%	2		Pulmonaire
<b>2 cm : 27 patients</b>	18 36%	9	13	Pulmonaire Hépatique Ganglions inguinaux
<b>3 cm : 18 patients</b>	5 10%	13	7	Pulmonaire Hépatique Adénopathies Mésentériques
<b>Total</b>	26	20	20	

# Partie 4 : DISCUSSION

## I. Epidémiologie descriptive :

### 1. Variation géographique dans le Monde :

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés. L'incidence du mélanome a augmenté partout dans le monde ces dernières trente années. Elle double environ tous les dix ans, elle est de 70 000 nouveaux cas par an ; soit 12 à 13 cas/ 100 000 habitants/an. Cette incidence varie d'un facteur de 100 en fonction de la localisation géographique. [141] Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont estimés à 9,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez la femme et 7,6 chez les hommes (sex-ratio de 0,8), avec de grandes disparités géographiques et ethniques. Le mélanome se situe au 9e rang des cancers de la femme et au 13e rang des cancers de l'homme. [87] Les variations entre les pays se font en fonction de deux paramètres : la latitude et le phototype. (La latitude est une coordonnée géographique représentée par une valeur angulaire, expression de la position d'un point sur Terre, au nord ou au sud de l'équateur qui est le plan de référence). Les valeurs les plus élevées dans le monde sont observées dans les pays à proximité de l'équateur tel que l'Australie qui connaît une incidence de 40 à 50 cas annuels par 100 000 habitants. (Incidence la plus élevée : Queensland : 57 cas par 100.000 pers/an). [142] En Europe, le taux d'incidence est entre 3 et 15 cas/100 000 habitants/an avec des taux plus élevés dans les pays du nord [143]. Un gradient d'incidence nord-sud est classiquement observé au sein des pays européens. En général, dans les populations à peau blanche, les taux d'incidence augmentent à proximité de l'équateur à l'exception de l'Europe de l'Ouest où les taux d'incidence les

plus élevés sont observés au Nord. [144] Dans les régions du Nord, l'incidence suit un gradient nord-sud, les taux d'incidence les plus élevés étant observés en Norvège, Danemark et Suède, tandis que les taux les plus faibles existent en Italie et en Espagne. [145] Aux Etats-Unis d'Amérique, le mélanome présente 4% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées en 2004, avec un nombre de cas de 55100. [146] Par contre, les zones les moins touchées sont principalement l'Asie et l'Afrique. Les pays asiatiques tels que la Chine, l'Inde le Japon et Singapour enregistrent les valeurs les plus basses avec un taux d'incidence de moins de 0,5 cas/100 000 habitants/ an. [147] Ces disparités géographiques s'expliquent par un risque maximal de mélanome chez les sujets à peau claire, prédisposés génétiquement à avoir de nombreux nævus, et exposés à des irradiations solaires intenses et répétées maximales sous les tropiques. [148] En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ses pays enregistrent des taux d'incidences faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations. Le Togo, à titre d'exemple, compte 0,07 cas/100 000 habitants/an. [149]

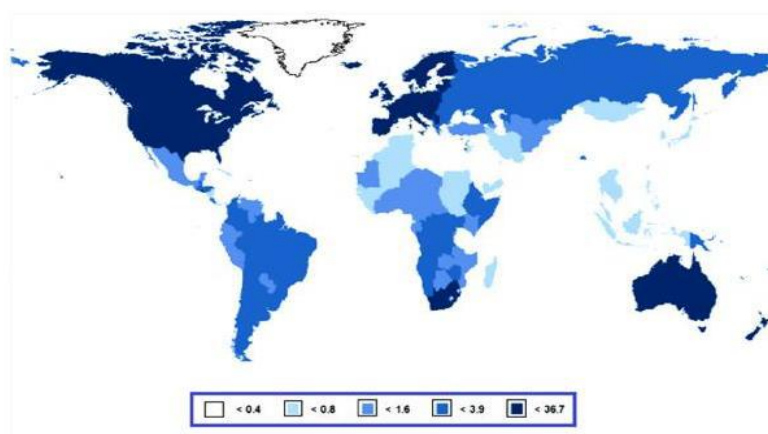


Figure 57 : épidémiologie du mélanome dans le monde (incidence) [34]

**Au Maroc :** Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risques et habitudes que les autres pays du Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. On rapporte que 287 cas

de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Casablanca et de Rabat, donnant un taux d'incidence de 0,048 cas/100.000 habitants/an. Selon une autre étude publiée en 2004, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome cutané représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2002.[150]

Au Maroc, les cancers cutanés occupent le deuxième rang après les cancers digestifs, le mélanome occupe la troisième position après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Une étude du registre hospitalier des cancers du service d'anatomopathologie CHU Hassan II – FES entre 2004 et 2010 objective un pourcentage de 3,89% pour les mélanomes parmi l'ensemble des cancers cutanés.[151, p. 2]

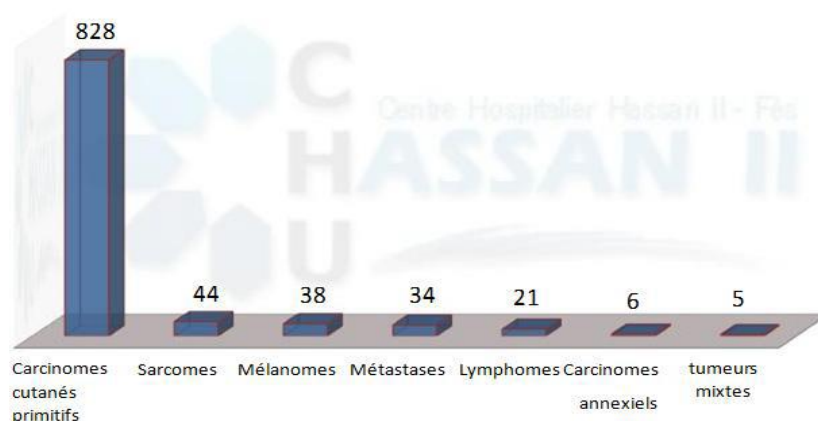


Figure 58 : répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie  
CHU Hassan II-FES entre 2004 et 2010 [151]

#### Fréquence du mélanome acral :

Le mélanome acral représente 3 à 15 % de tous les mélanomes cutanés. [152]

Cependant, il y'a des variations importantes de sa proportion d'un minimum de 2-13 % chez les caucasiens à une proportion nettement supérieure dans d'autres groupes ethniques qui n'ont pas de facteurs de risque de mélanome. Selon les estimations, elle est de 20-34% chez les Hispaniques, 35-49% chez les Asiatiques et

50–70% chez la population d'origine africaine. [152] [153] Au Maghreb, les études faites sur le mélanome plantaire montrent que sa proportion varie également de 50% en Algérie à 70% en Tunisie. [154] Le Maroc partage cette particularité de prédominance du mélanome acral avec les autres pays africains : 63,4 % des sujets sont touchés aux membres inférieurs avec une atteinte élective plantaire représentant 56,8 % de tous les mélanomes cutanés. [141] [155] Cette proportion élevée de cette variété tumorale chez les populations non caucasiennes serait due, selon certains auteurs, à la faible occurrence du mélanome dans d'autres sites, puisque son incidence est la même dans les différents groupes ethniques. [156]

## 2. Le sex-ratio :

Les taux d'incidence sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes dans les groupes d'âge jeune surtout entre 20 –24 ans avec un sexe ratio de 4H/10F, cependant les hommes ont des taux plus élevés à partir de l'âge de 64 ans avec un sexe ratio de 17H/10F. [108] Le sex-ratio standardisée mondial est de 1,08 H/F. Dans les pays occidentaux, l'incidence mondiale rapporte 132 000 mélanomes malins enregistrés chaque année dans le monde. Le taux d'incidence est de 7,6/100 000 habitants/an chez les hommes et de 9,5/100 000habitants/an chez la femme. [157] Dans notre série, on note une prédominance féminine à 63% avec un sex ratio de 0.58.

## 3. Mortalité

Taux de mortalité mondiale : 0,9 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale étaient en 2000 de 1,1/100 000 personnes/années chez la femme, et 1,6/10 000 personnes/années chez l'homme, avec 1364 décès attribués au mélanome en France cette même année (704 décès masculins et 660 décès féminins), soit 0,9 % de l'ensemble des décès par cancer en

2000. [157]La mortalité a connu pour sa part une progression de 2,9 % par an durant cette même période chez l'homme et de 2,2 % chez la femme. Les taux d'incidence et de mortalité augmentent avec l'âge. L'incidence est plus élevée chez la femme avant 65 ans puis la tendance s'inverse. La mortalité qui est sensiblement identique dans les deux sexes avant 50 ans, prédomine ensuite chez l'homme. [158] Un homme né en 1953 a donc 10 fois plus de risque de développer un mélanome qu'un homme né en 1913. Chez la femme, le facteur multiplicatif est de 6. Cette augmentation traduit une augmentation réelle du nombre de cas mais un biais lié au dépistage des mélanomes in situ participe à cette augmentation. [159]

#### **4. L'âge de survenue :**

Le risque de mélanome augmente avec l'âge avec un âge moyen, selon différentes études, de 60 ans mais le mélanome n'est pas rare chez les moins de 30 ans. En effet, il est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes (en particulier les jeunes femmes). [160]Au Maroc, L'âge moyen de survenue était de 56,3ans avec un âge médian de 60 ans. L'âge le plus jeune étant de 18 ans et 75% des cas avaient entre 47 et 70,5 ans. [151]

Dans notre série, l'âge des patients varie entre 41 ans et 90 ans. L'âge moyen de 65 ans rejoint les données de littérature.

#### **5. La Topographie**

La distribution de fréquence du mélanome par site anatomique diffère entre les caucasiens et les populations de minorités ethniques. Les caucasiens ont une prédilection pour développer des lésions sur les surfaces exposées au soleil, y compris le visage et le cou, tandis que les sujets de race noire ont des lésions principalement situées sur la muqueuse photo-protégée et les sites acraux, en particulier le pied,

supposés être secondaires à une lésion traumatique. Ce modèle de distribution a été observé chez les portoricains et la série asiatique. [161]

#### Topographie du mélanome acral :

La plupart des mélanomes acraux se localisent au niveau des pieds (78,5%), 66% sont plantaires. [162],[163] Cette quasi-prédominance plantaire s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés qui seraient impliqués dans la genèse du mélanome.[164] La localisation plantaire est également prédominante dans les autres pays du Maghreb (50% en Algérie et 70% en Tunisie) et surtout africaines (62% en Côte d'Ivoire à 100% en Mali).

Ces pays partagent certaines habitudes comportementales telles que la marche pied nu qui expose éventuellement aux microtraumatismes. La localisation sous-unguéal constitue 17% des mélanomes des extrémités, dont 73% siègent au niveau des mains.[165] Dans notre série de mélanomes acraux, la localisation plantaire est la plus fréquente, avec une prédominance à 60% :

Localisation du Mélanome dans la série étudiée	Nombre	pourcentage
Pied	22	44.9
Talon	7	14.3
Unguéal	7	14.3
Gros orteil	4	8.2
Cuisse et jambe	4	8.2
Membre Supérieur	3	6.1
Inconnu	2	4.1

## II. Epidémiologie analytique

### 1. Facteurs de risque intrinsèques :

#### **Prédisposition familiale :**

On estime à environ 10 % la fréquence des formes familiales de mélanome. [157]

Celles-ci sont définies par la survenue dans une même famille d'au moins deux mélanomes sur trois générations. L'hérédité est de type multigénique avec interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

Plusieurs gènes ont été identifiés à ce jour: [166]

- Des gènes de forte pénétrance (*CDKN2A* et *CDK4*) dont les mutations sont rares mais confèrent un risque élevé de mélanome et expliquent les formes multiples et/ou familiales de mélanome
- Des gènes dont les mutations confèrent un risque beaucoup plus faible qui constituent des gènes de prédisposition dans des formes considérées comme sporadiques lorsqu'ils sont associés entre eux et/ou à des facteurs environnementaux forts.

#### **Autres facteurs génétiquement transmis :**

**Phototype :** Le phototype génétiquement transmis est le phénotype en rapport avec la sensibilité de la peau au soleil. [167] Les différents phototypes sont définis selon la classification de Fitzpatrick. [168] Les individus de phototypes les plus clairs I et II (peau claire ne bronzant pas, cheveux blonds ou roux, éphélides) sont plus exposés au risque de mélanome que les individus de phototype IV et V.

En méta-analyse, le risque relatif de développer un mélanome est en effet respectivement important pour les individus de phototype I, II et III en comparaison aux individus de phototype IV. [167] Ce risque est majoré par la survenue de nombreux coups de soleil dans l'enfance.



Figure 59 : classification des phototypes (selon Fitzpatrick). [30]

**Le xeroderma pigmentosum** : Une affection autosomique récessive qui associe une photosensibilité cutanée et oculaire, un aspect poikilo-dermique et un défaut des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN après l'action des UV, ce qui favorise la survenue de plusieurs tumeurs cutanées : tumeurs bénignes (kératoses actiniques, kérato-acanthomes) et surtout les cancers cutanés (carcinomes spino et basocellulaire, mélanome) sur les zones exposées aux UV. Des anomalies neurologiques sont associées dans environ 20% des cas. [169]

**Phénotype nævique** : Le phénotype nævique se traduit par la capacité à générer des nævus, c'est-à-dire le nombre, la taille, et l'aspect des nævus. [170] Ce phénotype est génétiquement transmis et chaque individu dispose d'un phénotype nævique qui lui est propre. Le syndrome du nævus atypique concerne des individus qui ont un grand nombre de nævus (> 50), de grande taille (> 6 mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, couleur inhomogène) et siégeant en peau non exposée au soleil, sans qu'aucune définition formelle ne puisse en être donnée.

L'existence de nævus cliniquement atypiques est corrélée à une augmentation du risque de mélanome. Ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de nævus atypique ou à des antécédents personnels ou familiaux de mélanome.

Les nævus cliniquement atypiques doivent être différenciés des nævus histologiquement dits « dysplasiques », qui ne sont pas des lésions précancéreuses.

**Identification des sujets à risque :** Une méta-analyse récente définit les sujets à risque de mélanome comme les individus ayant :[167], [171]

- Des antécédents familiaux de mélanome
- Des antécédents personnels de mélanome : un individu ayant déjà présenté un mélanome a un risque au cours de sa vie d'environ 5 à 8 % d'en développer un second
- Une peau claire, des yeux bleus et des cheveux de couleur claire, avec des éphélides multiples
- Un nombre élevé de nævus de grande taille [172]
- Un nombre élevé de nævus atypiques : les sujets porteurs de plus de 5 nævus atypiques ont un risque 6 fois supérieur à ceux n'en présentant aucun
- Un syndrome des nævus atypiques [170]
- Des antécédents d'expositions solaires intenses avec coups de soleil.

Le risque est plus élevé d'autant plus que les facteurs s'accumulent.

Un sujet présentant plus de 100 nævus, ou plus de 20 nævus de plus de 5 mm, ou plus de 10 nævus atypiques, ou plus de 50 nævus dont plus de 5 sont atypiques ou supérieurs à 5 mm et un antécédent personnel ou familial de mélanome est ainsi considéré comme à risque majeur de développer un mélanome.[172]

**Nævus précurseur de mélanome** : Le risque de transformation en mélanome d'un nævus banal pris au hasard est très faible. Il est estimé à 1 /200 000 avant l'âge de 40 ans tous sexes confondus et 1/33 000 chez l'homme après l'âge de 60 ans. [173] L'exérèse chirurgicale prophylactique des nævus communs banals serait donc incohérente. Seuls les grands nævus congénitaux (diamètre supérieur à 20 cm) ont un risque de transformation estimé selon les études entre 5 et 15 % [174],[175] ce dernier augmente avec la surface de la lésion. L'exérèse préventive de certains grands nævus congénitaux dont le risque de transformation est majeur serait souhaitable mais n'est pas toujours réalisable du fait de la taille de ces lésions. [176]

## **2. Facteurs de risque extrinsèques :**

### **Facteurs environnementaux : exposition solaire**

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré que l'exposition solaire représentait le facteur de risque majeur de survenue d'un mélanome, même si elle ne peut expliquer la survenue de certains d'entre eux (mélanomes palmo-plantaires notamment). De nombreuses questions restent en cours d'exploration concernant le rôle du type d'exposition (intermittente ou chronique) et des coups de soleil en tant que facteur de risque indépendant. Une méta-analyse des données de la littérature a récemment été effectuée : [171] L'exposition solaire dans sa globalité apparaît comme un facteur de risque de mélanome. En effet, l'exposition solaire intermittente et les antécédents de coups de soleil confèrent respectivement un risque de 1,61 et 2,03 alors que l'exposition solaire chronique apparaît plutôt protectrice (RR 0,95). L'existence d'un risque élevé de mélanome en cas d'expositions solaires intermittentes serait dû au fait que ces expositions surviendraient sur une peau non préparée, par ses adaptations biologiques. [177]

Les kératinocytes dont l'ADN a subi 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.[178] Un risque accru de mélanome est également rapporté chez les patients présentant des lésions considérées comme des indicateurs de « dommages actiniques» (kératoses actiniques, lentigos solaires, élastose, carcinomes spinocellulaires et basocellulaires). En méta-analyse, ce risque s'élève à 4,28 si l'on considère uniquement la présence ou les antécédents de lésions précancéreuses et cancéreuses versus 2,02 pour les autres indicateurs de dommage actinique (élastose, lentigos solaires) [167]. Cette association pourrait s'expliquer en partie par le fait que les patients ayant déjà présenté d'autres cancers bénéficient d'une surveillance médicale accrue.[179] Cependant, une autre hypothèse serait l'existence d'une voie d'induction commune à ces différentes lésions [171]. Le risque lié à l'utilisation des sources artificielles d'UV et notamment des cabines de bronzage reste controversé. Une récente méta-analyse des études menées sur le sujet entre 1984 et 2004 fait état d'une augmentation du risque de mélanome chez les utilisateurs plus faible que prévue [180]. Le risque est plus élevé en cas de première exposition en tant qu'adulte jeune et en cas de durée ou de fréquence d'exposition plus importante, et ce après ajustement pour le phénotype et l'exposition solaire. Une étude européenne contrôlée multicentrique plus récente ayant inclus, entre 1999 et 2001, 597 patients ajustés à 622 contrôles ne retrouvait quant à elle pas d'association entre l'utilisation des cabines de bronzage et le risque de mélanome, et ce même après ajustement pour le nombre de coups de soleils avant et après 15 ans et le nombre de semaines de vacances dans les pays ensoleillés[181]. Les auteurs ont toutefois considéré a posteriori que leurs

résultats avaient pu être biaisés par une sous-déclaration globale des expositions plus marquée toutefois chez les cas.[182]

Dans notre série, la notion d'exposition solaire chronique existe chez 32% des patients (16 patients).

#### **Notion de traumatisme :**

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome est due dans 25 à 55 % des cas à un traumatisme puisque ces mélanomes surviennent au niveau de zones supportant du poids et prédominant au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes. La notion de traumatisme est actuellement controversée, dans l'étude rétrospective de Kaskel,[162] sur la base épidémiologique et la recherche clinique et scientifique à ce jour, on a conclu qu'il semble n'y avoir aucune preuve du rôle de traumatisme dans la pathogenèse du mélanome. [165]

Dans notre série, 14 cas sur 49 rapportent la notion de traumatisme plantaire, 30% des patients.

#### ***Immunodépression et infection :***

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. [167] Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (traitements immunosuppresseurs cytotoxiques, VIH, hémopathies). Ces patients relèvent d'une surveillance étroite et régulière. Le risque de mélanome malin est 80% plus élevé chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, et 23% plus élevé chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse. Les immunosuppresseurs ( azathioprine et la cyclosporine) sont classés comme causes de tous les types de cancer de la peau. Le risque de mélanome malin est 50% plus élevé en cas infection VIH Selon une étude d'Oslen. [171]

### III. Pronostic

Le pronostic du mélanome est réservé du fait de son pouvoir métastatique élevé et sa résistance aux traitements par chimiothérapie au stade métastatique disséminé. Il existe plusieurs facteurs pronostiques ; certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. Le statut du ganglion sentinelle (GS) constitue également un facteur pronostique indépendant. Le risque de récurrence semble plus faible et la survie sans récurrence plus longue chez les patients dont le GS est négatif. Les critères les plus importants pour le pronostic, sont le stade locorégional et ganglionnaire selon l'AJCC, ainsi la survie globale est variable en fonction des stades :

**Tableau 4 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC [138]**

Prédications de survie à 5 et 10 ans en fonction du stade AJCC [63].		
	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Stade I	93 %	85 %
Stade II	68 %	55 %
Stade III	45 %	36 %
Stade IV	11 %	6 %

Les facteurs pronostiques retenus jusqu'à présent sont les suivants :

#### 1. Critères cliniques :

##### Age du malade :

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les patients de moins de 65 ans ont un taux de survie à 10ans de 88,4%, contre 81,8% pour les patients de plus de 65ans. [183]

**Sexe :**

Le sexe masculin est également un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les hommes ont un taux de survie à 10ans de 83,5%, contre 85,5% pour les femmes. [183] La mortalité qui est sensiblement identique dans les deux sexes avant 50 ans, prédomine ensuite chez l'homme.[158]

**Topographie :**

La corrélation entre la localisation anatomique du mélanome et le pronostic a été identifiée par plusieurs études. En effet, Le sexe masculin, l'âge avancé, ainsi que les localisations « tête-cou-extrémités » seraient des facteurs de mauvais pronostic, cependant fortement corrélés au Breslow.[159] Ces données sont en cohérence avec les résultats de notre étude concernant les mélanomes de localisations acrale, la localisation plantaire est la plus fréquente dans notre série, avec une prédominance à 60%, suivie par la localisation unguéale à 22 %.

**Site des métastases à distance :**

En cas de mélanome acral métastatique, le nombre de métastases paraît un facteur pronostique crucial, avec la durée de l'intervalle entre tumeur primitive et métastase. La localisation métastatique est un facteur pronostique discuté. Ainsi les atteintes cutanées, sous cutanées ou ganglionnaires semblent être associées à une survie plus prolongée que les atteintes viscérales.[184], [115]

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

## 2. Critères histologiques

### L'indice de Breslow :

L'indice de Breslow constitue le marqueur pronostique indépendant le plus puissant et il existe une corrélation quasi linéaire entre épaisseur et mortalité. [159] C'est un facteur indépendant, prédictif du risque de métastases ganglionnaires régionales[138], de récurrence précoce et de décès[185] ; en effet, il existe une corrélation linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie dans les mélanomes de moins de 6mm, au-delà, cette progression du risque relatif de décès n'augmente pas de façon linéaire. [24], [185]

Dans notre série de patients étudiés, l'indice de Breslow est >4mm dans plus de 60% des cas, ce qui peut expliquer le taux élevé de récurrence (53%).

**Tableau 5 : Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local [186]**

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

### L'ulcération :

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales. L'existence d'une ulcération est considérée comme un facteur indépendant de caractère péjoratif. Elle constitue avec l'indice de Breslow les facteurs histopathologiques les plus intéressants. [147], [159]

Dans notre série, l'ulcération est présente dans l'étude histologique de 37% des patients.

### **Le niveau d'invasion de Clark :**

La profondeur d'invasion selon Clark qui aurait une valeur pronostique indépendante pour les mélanomes de moins de 1 mm de Breslow .[136] Ce paramètre a une valeur pronostique moins établie que l'épaisseur de Breslow. Sa valeur pronostique apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1 mm). On distingue 5 niveaux dans la classification de Clark, avec un taux de survie qui est de l'ordre de : [187] 95% pour le niveau II, 85% pour le niveau III, 80% pour le niveau IV, 55% pour le niveau V.

Dans notre série, le niveau de clark est de :

- V dans 27% des cas
- IV dans 33% des cas
- III dans 8% des cas
- II dans 4% des cas
- I dans 6% des cas

### **La régression**

Elle correspond à des critères histologiques bien définis : dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, angiogenèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique. La régression minore souvent l'indice de Breslow.[188], [189] Dans notre étude, aucun cas de régression n'a été enregistré.

### **Phase de croissance horizontale et verticale**

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

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

Les mélanomes en phase de croissance horizontale peuvent croître mais ne métastasent pas (mélanomes de bon pronostic), tandis que les mélanomes en phase de croissance verticale sont capables de métastaser (mélanomes de mauvais pronostic). [190], [144] Dans notre série, la tumeur était en phase d'extension verticale dans plus de 65% de cas, ce qui explique le niveau élevé de Clark de nos patients, et le taux élevé des métastases.

#### **Nombre de ganglions envahis**

Il constitue le facteur pronostique le plus déterminant en cas de mélanome acral avec atteinte ganglionnaire. C'est un élément de grande valeur pour la survie globale. Les groupes de risque peuvent être répartis en : un ganglion atteint, deux à quatre ganglions et plus de quatre. [191] D'autres paramètres sont parfois retrouvés, mais avec une valeur pronostique moindre (rupture capsulaire, localisation par rapport à la tumeur initiale...) [115]

### **3. Type histologique**

Le mélanome nodulaire constitue la forme la plus agressive, puisqu'il a une évolution d'emblée verticale, et présente un risque d'invasion métastatique rapide en quelques semaines ou mois. Les patients avec un mélanome de type acro-lentigineux, semblent avoir un pronostic plus réservé comparés à ceux qui ont d'autres sous types de mélanome notamment le SSM et Dubreuilh[192], ceci est dû au fait de son diagnostic souvent tardif. Par ailleurs plusieurs auteurs rapportent que ce type de mélanome (ALM) n'est pas plus agressif que les autres sous types de mélanomes quand il est

diagnostiqué à un stade précoce. [193] , [153]



Figure 60 : Evolution d'un mélanome nodulaire au niveau de la jambe.

Service de dermatologie Chu HASSAN II de Fès

Selon l'étude de Cassinelli et al., la différence de survie entre le mélanome acrolentigineux et les autres sous types n'est pas due à sa nature agressive mais plutôt sa découverte souvent tardive.[194] Les mélanomes de Dubreuilh ont un meilleur pronostic (80 % de survie à 10 ans) que ceux à extension superficielle (70 %) et que les formes nodulaires (50 %). Pour ces deux derniers, il est à noter toutefois qu'à épaisseur égale le pronostic est le même. Dans notre série, l'évolution des patients en fonction du type histologique s'est déroulée comme ce qui suit :

TYPE HISTOLOGIQUE	RECIDIVE LOCO REGIONALE		METASTASES	
	OUI	NON	Nb de cas	Localisation
<b>SSM</b>	1	1	1	Pulmonaire
<b>ACRO-LENTIGINEUX</b>	9 52%	5 29%	7	Pulmonaire Hépatique Ganglions inguinaux
<b>NODULAIRE</b>	11 61%	7 38%	12	Pulmonaire Hépatique Adénopathies Mésentériques
<b>Autres</b>	5	7		
<b>Total</b>	26	20	20	

#### **4. Critères accessoires**

**L'invasion vasculaire** Considérée par plusieurs auteurs comme facteur pronostic indépendant. Elle diminue la survie avec un risque de métastases qui est évalué à 74 % contre 22 % pour les patients n'ayant pas d'invasion vasculaire. Ce paramètre serait plutôt prédictif pour un mélanome épais de plus de 4mm. [188] Dans notre série, l'envahissement vasculo-nerveux est présent dans 6 % des cas (3 patients).

**L'index mitotique** : Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'index mitotique des tumeurs, la plus utilisée en routine clinique est l'évaluation du nombre de mitoses par 10 champs au fort grossissement (mitoses/10 HPF). Certaines études ont mis en évidence le rôle d'un index mitotique élevé dans la diminution du taux de survie à 5 ans : 98,4% en absence de mitoses versus 63% lorsque l'index mitotique dépasse. [188] Dans notre série, la moyenne de tous les patients est de 11 mitoses/ 10 champs. Il varie de 2 à 22 mitoses/ 10 champs.

**Les lymphocytes infiltrants les tumeurs** : Plusieurs études ont suggéré que la présence de lymphocytes infiltrant le mélanome est considérée comme un facteur de bon pronostic. Le taux de survie en présence de ce stroma réaction est 3 fois meilleur qu'en son absence. [188] , [195] , [196]

**Les localisations satellites/ en transit** : Elles réalisent des clones cellulaires capables de vivre indépendamment de la tumeur primaire. Elles sont ainsi assimilées à des formes agressives ; en effet, plusieurs études ont mis en évidence leur impact sur taux de survie à 5ans et dans l'augmentation du taux de récurrences. [135]

#### **5. Critères biologiques**

On distingue trois groupes : les métabolites liés à la mélanogénèse et à ses précurseurs, les antigènes non spécifiques et spécifiques associés au mélanome, enfin,

les molécules adhésives : cytokines, protéines de l'inflammation ainsi que des enzymes.

**Le lactate déshydrogénase (LDH) :** La LDH est un marqueur sérique non spécifique. C'est un marqueur pronostique mais dont l'utilisation est restreinte aux stades IV. [114] Sa valeur est d'ailleurs importante et utilisée dans la version actuelle de la classification AJCC pour distinguer les stades M1a, M1b et M1c. Mais chez les patients asymptomatiques, la LDH n'a pas d'intérêt pronostique au diagnostic.[197] Considéré comme le facteur biologique indépendant le plus puissant qui est reconnu mondialement, le LDH est en effet le marqueur pronostique le plus puissant dans le mélanome métastatique. [189] Sa concentration plasmatique semble être un facteur pronostique indépendant pour les malades en stade IV. La concentration sérique de LDH est le seul marqueur moléculaire inclus dans la classification actuelle du mélanome de l'AJCC pour les stades IV de mélanome.[198] Synthèse : la concentration sérique en LDH a une valeur pronostique peu discriminante en stades I à III et, en pratique courante sa détermination ne se traduit pas par une adaptation thérapeutique.

**Antigènes associés au mélanome :** Ce sont principalement la protéine PS 100 et la melanoma-Inhibiting Activity (MIA). [199] MIA : un nouveau marqueur sérique peu étudié jusqu'à présent. Il est utile pour classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie. La protéine S100 $\beta$  : [113] Sa concentration sérique est souvent corrélée au stade de la maladie. Il est également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique. Comme il existe une forte corrélation entre la concentration sérique de la protéine S100 $\beta$  et la charge tumorale, il est utilisé comme marqueur de surveillance de réponse au traitement chez les patients au stade métastatique.Plusieurs études, dont la méta-analyse de Mocellin [200], montrent que le taux de PS100 bêta a une valeur pronostique. Cependant, le caractère prédictif de

rechute n'est pas documenté de manière robuste et une élévation de PS100 ne modifie pas l'attitude thérapeutique. Seules les recommandations allemandes proposent son dosage systématique.

Egberts et al.[201, p. 100] ont réalisé le dosage de PS100 chez 259 patients avant exérèse du ganglion sentinelle. La sensibilité de la PS100 en cas de ganglion sentinelle positif était de 16,13 %. Il n'y avait pas d'association avec la survie sans récurrence, ni la survie globale. Kruijff et al.[202] ont mené une étude sur la valeur pré-opératoire de PS100 chez les patients de stade III avant curage ganglionnaire ( $n = 62$ ). La survie sans maladie (DFS)est réduite (31,1 %) chez les patients avec une PS100 élevée (HR = 3,1 ;  $p = 0,02$ ) par rapport aux patients avec PS100 normale (44,6 %). Les auteurs recommandent ce dosage pour la stratification des essais cliniques. Dans une étude ancillaire de l'essai EORTC Bouwhuis et al ont analysé 211 patients. [200] Une valeur de PS100 élevée initiale ou en cours de suivi est associée à une moins bonne survie sans métastase à distance. Les auteurs concluent que les stades III avec une PS100 augmentée devraient faire l'objet d'une recherche plus fréquente de métastases à distance.

**Recommandation du groupe de travail :** Il n'y a pas d'indication à un dosage systématique de la LDH ni de la PS100 sérique dans le diagnostic initial ou le suivi d'un mélanome de stades I à III (niveau B). La place exacte de ces marqueurs dans les stades III nécessite des études prospectives complémentaires (avis d'expert) [203].

**Tableau 6 : Recommandations sur l'intérêt de PS100 et LDH [204]**

Tableau 7 Recommandations des groupes coopératifs sur l'intérêt du dosage de PS100 et LDH.				
		LDH	Protéine S100	Ref
BAD (Marsden 2010)	2010	Stades I et II : non recommandé ; recommandé si envahissement ganglionnaire	Non mentionné	(Marsden et al., 2010)
ESMO (Dummer 2012)	2012	Pas de consensus sur l'utilité de tests sanguins pour les patients après résection	Augmentation de PS100 est plus spécifique qu'une augmentation de LDH pour le suivi des patients Mais pas de recommandation	(Dummer et al., 2012)
European Dermatology Forum (Garbe 2012)	2012	« LDH and serum protein S100 are routinely used as markers of relapse in some countries »		(Garbe et al., 2012)
German Dermatologic Society Dermatologic Cooperative Oncology Group (Plugfelder 2013)	2013	Staging initial jusqu'au stade IIB : non recommandé Staging stades IIC et III : Recommandé	Staging initial stade IB à IIB : option Staging stades IIC et III : recommandé	(Pflugfelder et al., 2013)

**Jugement argumenté du groupe de travail :** bien que les concentrations sériques en LDH et PS100b aient probablement une valeur pronostique, en pratique courante leur détermination ne se traduit pas par une adaptation thérapeutique aux stades I à III.

**Protéine C réactive:** Un taux élevé du CRP prédit une diminution de la survie au cours du stade IV ainsi qu'une résistance à l'immunothérapie à base d'interleukine-2. [205]

**Marqueurs moléculaires de croissance et dissémination tumorale :** [206] Seule la protéine KI67, les cyclines A, la protéine P16 et la protéine P53 ont une valeur pronostique indépendante de l'épaisseur tumorale. Récemment, la positivité de l'ARNm de la tyrosinase a été considérée comme facteur de mauvais pronostic pour les malades de stade IV.

## IV. TRAITEMENT

### 1. Moyens Thérapeutiques :

#### 1.1. Traitement Chirurgical :

- **Exérèse chirurgicale de la lésion initiale :**

Le traitement standard du mélanome cutané repose sur une exérèse large de la lésion avec contrôle anatomopathologique. Ce traitement chirurgical est pratiqué habituellement en deux temps. Le premier temps consiste en une biopsie-exérèse complète avec une marge limitée dans un but diagnostique et histopronostique, une fois le diagnostic de mélanome malin confirmé histologiquement, on procédera à une reprise chirurgicale ou exérèse élargie, en fonction des données histologiques, afin d'éliminer les éventuelles micrométastases tégumentaires juxta-tumorales. Cette étape fait appel à l'exérèse carcinologique, adaptée à l'épaisseur tumorale mesurée selon l'indice de Breslow. Idéalement, cette reprise se fera dans la troisième semaine après la biopsie-exérèse, sans dépasser 2 mois, tout en respectant des marges de sécurité latérales correspondant au tissu sain. [207] Cette attitude se justifie par une possible propagation de micrométastases à partir de la tumeur primitive par la circulation sanguine ou lymphatique. Les marges d'exérèse de sécurité ont pour but théorique d'éliminer d'éventuelles micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance.[208] La détermination de la marge d'exérèse latérale se fait en fonction de l'indice de Breslow. [209] L'exérèse en profondeur emportera tout l'hypoderme. Le respect de l'aponévrose n'aggrave pas le pronostic et est donc indiqué sauf si son exérèse simplifie la dissection et permet de garantir l'ablation de la totalité des lymphatiques sous-jacents à la lésion. Cette démarche ne repose pas sur des bases physiopathologiques solides, mais a le mérite d'éviter les exérèses incomplètes.[210]

Le principe du traitement fait appel à l'exérèse chirurgicale des lésions. Cette exérèse est réalisée avec des marges macroscopiques saines. Certains auteurs Essner et al. recommandent une marge saine de 1 cm à laquelle ils rapportent une survie médiane de deux ans. [211]Le fort risque de propagation locale lors de la manipulation des métastases en transit implique une technique chirurgicale rigoureuse et protocolaire. En effet, la fracture d'un nodule en transit dans le champ opératoire peut être responsable d'une dissémination locale rendant le geste inefficace voire aggravant. L'utilisation d'un jeu d'instruments et de gants différents pour l'exérèse et la fermeture est recommandée. [212]

- **Localisation Unguéale :**

Pour une tumeur au doigt, à l'orteil ou à l'ongle, on suggère souvent l'amputation à l'articulation proximale pour des raisons de sécurité. Il est recommandé : [213]

- Mélanome < 1mm sans métastases : chirurgie fonctionnelle+ éventuelle reconstruction.
- Mélanome unguéal  $\geq$  de 1 mm : amputation (désarticulation)

La biopsie du ganglion sentinelle est prise en compte dans cette situation.

- Mélanome  $\geq$  4 mm ou plus doivent être considérés pour une stadification préopératoire avec CT-PET et IRM cerveau.



Figure 61 A- B: Mélanome acral au niveau plantaire bénéficiant d'une exérèse avec limite saine. Clichés iconographiques du Service de Traumatologie et Orthopédie B4

- Le mode de réparation de la perte de substance :

Se fait habituellement dans le même temps que l'exérèse. La reconstruction est établie selon les principes généraux de reconstruction, la cicatrisation dirigée, suture, greffes de peau, lambeaux locaux et les volets de microchirurgie peuvent être utilisés selon la taille, localisation et la composition de la perte de substance, de l'âge du patient et l'état général du patient. [107]



Figure 62 : A : Mélanome acral bénéficiant d'une exérèse puis couverture par greffe de peau fine. Service Traumatologie B [3]



Figure 62 B : Mélanome acral au niveau du talon bénéficiant d'une exérèse avec limite saine suivie d'une couverture par lambeau neuro-cutané sural. [3]

- **Le curage ganglionnaire:**

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

- Deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire,
- Un temps opératoire : adénectomie avec examen extemporané, puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire. [214]

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

- Le curage inguino-crural : Il emporte l'aponévrose fémorale superficielle et la crosse de la veine saphène interne avec tout le tissu cellulo-ganglionnaire en avant des vaisseaux fémoraux. Il peut être complété, si nécessaire, le long des vaisseaux iliaques externes après section de l'arcade crurale ou par une seconde voie d'abord rétro péritonéale. Il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur associé en l'absence d'adénopathie visible au scanner ou de ganglion palpable en per opératoire (ganglion de Cloquet).
- Le curage axillaire : Il emporte les ganglions des niveaux I, II et III de Berg en avant des vaisseaux axillaires et en particulier les ganglions situés le long de la ligne axillaire postérieure, au niveau de la partie inférieure de la paroi thoracique, et le long du nerf thoracique long. Il doit respecter si possible le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal ainsi que les muscles pectoraux.

- **La technique du ganglion sentinelle :**

La technique du ganglion sentinelle permet d'identifier le premier relais ganglionnaire drainant le territoire de la lésion primitive appelé « ganglion sentinelle » (GS) à l'aide de l'injection péri-lésionnelle d'un colorant et d'un traceur radioactif. Le système lymphatique est le principal mode de dissémination à distance du Mélanome malin. Le ganglion sentinelle correspond au premier relai de drainage lymphatique du mélanome malin cutané. Sa recherche a été introduite en 1992 par Morton et al. au John Wayne Cancer Institute (Dallas, Etats-Unis). Cette procédure est actuellement fiable et reproductible du point de vue technique. [215] Sa recherche a un intérêt pronostique qui est reconnu mais son intérêt thérapeutique est en cours d'évaluation. La négativité du ganglion sentinelle présente un intérêt pronostique majeur. La positivité du ganglion sentinelle permet de réaliser un curage précoce, avant l'apparition de métastases cliniques, néanmoins le bénéfice sur la survie n'est pas encore démontré.

- **Les indications :** Les indications de cette procédure ont été clairement définies dans les recommandations de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) : [209] [216]

- Indice de Breslow supérieur à 1 mm et inférieur à 4 mm
- Ulcération ou signes de régression clinique.
- Absence d'adénopathie suspecte cliniquement (N0).
- Âge supérieur à 18 ans.

- **La procédure** : La technique du ganglion sentinelle, dans le cadre du traitement du mélanome, nécessite une étroite collaboration entre dermatologues, médecins nucléaires, chirurgiens plasticiens et pathologistes. La méthode scintigraphique est actuellement la technique de référence. La technique chirurgicale nécessite un apprentissage.

L'examen anatomopathologique fait appel à l'histologie standard, à l'immunohistochimie, et parfois à la biologie moléculaire. La procédure du GS est réalisée en premier (avant l'exérèse élargie de la cicatrice) afin de ne pas sectionner les canaux lymphatiques efférents et compromettre la détection du GS[105].

L'identification du GS nécessite l'injection d'un traceur lymphophile. [217] [190]

Deux méthodes peuvent être employées isolément ou associées :

- La méthode colorimétrique utilisant un colorant bleu : bleu patenté (France) ou lymphazurine (Etats-Unis).
- La méthode lymphoscintigraphique utilisant des particules radioactives (radiocolloïde marqué).

L'utilisation des deux techniques associées respecte l'ordre chronologique suivant[218]:

### **1. Lymphoscintigraphie préopératoire :**

Le ganglion sentinelle est défini scintigraphiquement comme le premier foyer hyperfixant détecté au niveau de l'aire de drainage théorique de la tumeur. L'image repérée de ce foyer doit être repérée sur la peau en regard avec un feutre indélébile en s'aidant d'un crayon cobalt. Les clichés sont transmis au chirurgien afin de l'orienter dans sa recherche du GS lors de l'intervention. [219]

Détection peropératoire et prélèvement : Elle débute par l'injection de bleu patenté sodique 2,5 %. Celui-ci est préféré au bleu de méthylène qui peut entraîner des nécroses cutanées. La quantité injectée varie entre 1 et 2 ml. La méthode d'injection est identique à celle du traceur radioactif. Une incision est réalisée en regard et la dissection est réalisée progressivement. [220] Le ganglion est adressé frais en anatomopathologie. La zone est suturée avec, si besoin, un système de drainage aspiratif.[221]

– **Anatomopathologie :**

L'examen anatomopathologique est une étape particulièrement difficile de la technique du GS et nécessite un nombre de coupes suffisant pour augmenter la sensibilité de cette technique. [222] La micrométastase ganglionnaire est un envahissement partiel du ganglion par un amas de cellules néoplasiques, mesurant moins de 2 mm, sous la forme d'emboles sous-capsulaires et/ou de microfoyers dans la corticale. [131] A noter que l'analyse extemporanée n'est pas indiquée dans la procédure du GS car le taux de faux négatifs est trop important et la préparation des lames en extemporané diminue la fiabilité des analyses définitives. [223]

– **Complications :**

Les complications les plus fréquemment retrouvées sont les hématomes. Les lymphoedèmes restent relativement rares (moins de 1 %).[224] L'utilisation de la méthode colorimétrique au bleu patenté est responsable de chocs anaphylactiques dans 0,6 à 2,5 % des cas selon les séries. Les autres complications sont inférieures à 1 % des cas : infection, thrombophlébite.[225]

– **Les sites de drainage :** La cartographie du réseau lymphatique ne permet pas d'anticiper dans toutes les situations la localisation du GS. De nombreux cas

de discordance entre la lymphoscintigraphie et la description anatomique des drainages lymphatiques ont permis de conclure à l'existence de territoires de drainage inhabituels. On les retrouve dans 3 à 22 % des cas, notamment dans les localisations cervico-faciales et tronculaires. [226] Dans le mélanome acral, les cas de discordance sont moins nombreux. Au niveau du membre supérieur le GS retrouvé est axillaire dans 99 % des cas. Dans 14% des cas, on retrouve un deuxième GS au niveau épitrochléen. Rarement, un GS est retrouvé au niveau des membres supérieurs (interpectoral, supraclaviculaire ou cervical). Lorsque le GS est retrouvé au niveau du membre inférieur, il est dans plus de 99 % des cas au niveau des aires inguinales. On peut retrouver dans 5 % des cas un autre GS intermédiaire au niveau poplité. Aucun cas de drainage contralatéral n'a été décrit dans le mélanome acral. [226]

## 1.2. Traitement Médical :

Depuis l'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires du mélanome et de l'immunologie du cancer une véritable révolution a eu lieu dans le traitement du mélanome métastatique. Ainsi, deux nouvelles stratégies thérapeutiques sont maintenant disponibles : l'immunothérapie (inhibiteurs de check-point immunologiques) qui augmente la réponse immunitaire anti-tumorale et les thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF et de MEK) pour les patients dont le mélanome est muté BRAF V600. Mais l'efficacité de ces traitements pourrait encore être améliorée ; ainsi de nombreux travaux sont en cours pour tenter d'identifier des biomarqueurs prédictifs et de multiples combinaisons sont évaluées afin d'augmenter les taux de réponses. L'efficacité de ces traitements a également été montrée en situation adjuvante pour les mélanomes à haut risque de récurrence, ils vont prochainement être disponibles dans le cadre de recommandations temporaires d'usage puis d'AMM.

### 1. Immunothérapie

La découverte du rôle crucial des points de contrôle immunologique dans l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale a permis le développement d'anticorps antagonistes, appelés les inhibiteurs de check-point immunologique (ICP). Le principe de ces ICP est d'augmenter l'immunité cellulaire anti-tumorale en levant l'inhibition des lymphocytes T. Le premier ICP a été l'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Le CTLA-4 inhibe la phase initiale de stimulation des lymphocytes T au sein des organes lymphoïdes secondaires. L'ipilimumab bloque ce signal négatif et stimule ainsi le développement d'une immunité anti-tumorale. Il s'agit de la première molécule à avoir montré un bénéfice sur la survie des patients ayant un mélanome stade IV. [227],[228]

Les taux de réponse objective ne concernaient que 10 % des patients, mais la survie globale était significativement augmentée avec une survie à un an de 45 %, contre 30 % pour les thérapies antérieures. Les données de survie à long terme montrent l'apparition d'un plateau, avec environ 20 % de patients toujours vivants à 3 ans du début du traitement, suggérant qu'un patient vivant à 3 ans le restera [229]. Les effets indésirables de l'ipilimumab sont le plus souvent de nature immunologique. Ils sont principalement cutanés, digestifs (avec en particulier des colites inflammatoires ressemblant à des maladies de Crohn), hépatiques ou endocriniens, et nécessitent une vigilance particulière afin de ne pas retarder le traitement qui repose essentiellement sur les corticoïdes[230]. L'ipilimumab a obtenu son AMM en 2014 pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés BRAF V600 en 1<sup>ère</sup> ligne, mais a rapidement été dépassé par d'autres ICP que sont les anti-PD-1 (programmed cell death protein 1). Le PD-1 bloque l'activation des lymphocytes T durant la phase effectrice dans les tissus périphériques. Deux anti-PD-1 sont disponibles depuis 2015 pour le mélanome, le nivolumab et le pembrolizumab, en 1<sup>ère</sup> ligne, y compris pour les patients avec mélanome muté BRAF V600. Les taux de réponse de 30 à 40 % sont plus élevés qu'avec l'ipilimumab, et ils ont tous deux démontré leur supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à l'ipilimumab. La tolérance est également meilleure, avec 10 à 15 % d'effets indésirables immunologiques de grade 3 ou 4.[231],[228] Enfin, la combinaison associant l'ipilimumab au nivolumab vient d'obtenir son AMM pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés BRAF V600 en 1<sup>ère</sup> ligne. Les taux de réponses sont encore plus élevés, avec une survie globale à 3 ans de 58 % (contre 52 % pour le nivolumab seul), mais au prix d'une toxicité majeure avec 55% d'effets indésirables de grade 3 à 4. Cette association a également montré

des résultats prometteurs pour les patients avec des métastases cérébrales.[232] Par ailleurs, une autre stratégie d'immunothérapie innovante oncolytique a été développée, à base de virus herpès simplex-1 génétiquement modifié pour infecter les cellules cancéreuses et produire du GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulatingfactor). Il s'agit du talimogène laherparepvec (T-VEC) indiqué pour le mélanome métastatique non résecable sans atteinte osseuse, cérébrale, pulmonaire ou d'autres organes internes (soit les stades III et IV M1a). L'injection intra-tumorale de T-VEC (dans les métastases cutanées et/ou ganglionnaires) induit une réaction lytique directe (régression des tumeurs injectées) et indirecte (induction d'une réponse immunitaire systémique). Les taux de réponse sont de 26 %, avec un taux de réponse durable de 16 % (versus 2 % pour le GM-CSF seul).[233]

Il est actuellement testé en association avec d'autres immunothérapies (ipilimumab et anti-PD-1). Le T-VEC a une AMM européenne mais n'est pas encore disponible en France.

## **2. Thérapies ciblées :**

La mutation de BRAF V600 est l'altération génétique la plus fréquente des mélanomes, et concerne 50 % des patients, faisant de la kinase BRAF une cible thérapeutique privilégiée.[59] Le vemurafenib est le premier inhibiteur sélectif de BRAF V600 à avoir obtenu une AMM en 2012, rapidement suivi par le dabrafenib. Ces 2 molécules ont montré des bénéfices cliniques globalement équivalents, qui n'avaient jamais été observés dans le mélanome métastatique : taux de réponse à 50 % versus 5 % avec la chimiothérapie, survie sans progression de 6 à 7 mois, et survie médiane de 13 à 18 mois[234], [235]. Ces inhibiteurs ont des toxicités spécifiques telles que la photosensibilité pour le vemurafenib et la fièvre pour le dabrafenib. Par ailleurs, 15 à

20 % des patients développent des carcinomes épidermoïdes, en raison d'une activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules normales.[236] Une meilleure compréhension du fonctionnement de la voie MAPK a permis d'identifier le rôle fondamental de MEK au cours de la résistance aux inhibiteurs de BRAF, et la synergie potentielle entre inhibiteurs de BRAF et inhibiteurs de MEK. Les études de phase II puis de phase III ont montré que l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK (respectivement vémurafénib avec cobimetinib et dabrafénib avec tramétinib) était plus efficace que la monothérapie par inhibiteur de BRAF. Ainsi, les taux de réponse sont de 76 % pour l'association versus 54 % pour la monothérapie, la survie sans progression de 12 mois versus 8,8 mois et la survie médiane de 25 mois versus 18 mois. La toxicité de l'association est similaire à celle de la monothérapie, avec cependant plus de syndromes fébriles pour l'association dabrafénib–tramétinib, et plus de photosensibilité pour l'association vémurafénib–cobimetinib[237]. Par contre, le taux de carcinomes épidermoïdes cutanés et les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la voie MAPK sont significativement plus faibles avec l'association. Les inhibiteurs de MEK ont une toxicité essentiellement cutanée et digestive, ainsi qu'un risque de moins de 10 % de cardiopathie et de rétinopathie justifiant d'une vigilance ophtalmologique et d'une surveillance régulière de l'échographie cardiaque. Ces traitements sont globalement bien tolérés, avec moins de 10 % des patients qui arrêtent le traitement pour toxicité. [234] Une étude comparant indirectement les 2 associations retrouve une efficacité similaire mais moins d'effets indésirables avec dabrafénib plus tramétinib. Les 2 associations (V + C et D + T) sont disponibles depuis 2015. [238] Il s'agit maintenant du traitement de référence chez les patients mutés pour BRAF V600, sauf contre-indication aux inhibiteurs de MEK justifiant une monothérapie par anti-

BRAF[239]. Une autre association, non encore commercialisée, l'encorafenib et le binimetinib, est prometteuse en termes d'efficacité et de tolérance, avec des résultats de survie sans progression et de survie globale qui semblent encore meilleurs qu'avec les combinaisons de première génération.[240]

### **3. Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est réservée au mélanome de mauvais pronostic (stade IV). [241] Des agents de chimiothérapie classique ont été essayés sans résultats sur le mélanome métastatique. Parmi les substances testées, les analogues du platine (Cisplatine et Carboplatine) entraînent moins de 10 % de réponses objectives et les agents ciblant les microtubules (Vinca alcaloïdes et les Taxanes) font partie des polychimiothérapies. Les agents alkylants tels que la Dacarbazine ou le Temozolomide sont les composés actuellement les plus utilisés malgré un bénéfice très limité pour les patients. [242]

### **4. Radiothérapie :**

#### **Radiothérapie adjuvante :**

Elle permet de réduire le taux de récurrence locale. L'impact est observé chez les patients avec une maladie régionale à haut risque mais sans preuve évidente dans la littérature. [243] La technique utilisée pour irradier le lit tumoral est souvent un faisceau direct aux électrons avec un bolus pour bien couvrir la dose à la peau. Le volume est celui de la cicatrice avec 3 cm de marges et une marge de volume de planification PTV (Planning Target Volume) de 5mm est rajoutée pour pallier aux problèmes de positionnement. La dose est de 54 Gy en 27 fractions ou 30 Gy en 5 fractions. L'irradiation des ganglions doit inclure toute l'aire ganglionnaire avec des marges de 7 mm. La dose est la même que celle du lit tumoral.

### Radiothérapie des métastases :[203]

- Métastases cérébrales : La radiothérapie de tout le cerveau est le traitement standard des métastases multiples des mélanomes à la dose de 30 Gy en 10 fractions. Pour la métastase unique ou en cas d'oligo-métastases du cerveau, un complément d'irradiation administré par stéréotaxie a permis d'augmenter le contrôle de la maladie.
- Métastases osseuses : La radiothérapie des sites osseux douloureux améliore la qualité de vie dans 70 à 80% des cas. La dose peut être 8 Gy en une fraction ou 30 Gy en 10 fractions. La radiothérapie adjuvante après curage N+ est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs supérieur à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre), non métastatiques à distance et non inclusibles dans des études de traitement adjuvant. (Dose de 48—50 Gy en fractionnement standard). [203]

### 5. Traitement en cours d'évaluation :

#### Vaccination anti tumorale

Vaccins anti-mélanome (Thérapie cellulaire vaccinale) sont une alternative à la chimiothérapie ou immunothérapie car ils sont généralement associés à une toxicité relativement faible. Les vaccins anti-mélanome sont un type d'immunothérapie active spécifique sur la base de l'expression de cellules de mélanome HLA et de certains antigènes associés à des tumeurs. [244]

Le principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome qui peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire pour exercer une activité tumorale directe et d'autre part les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages ou cellules

dendritiques) capables de stimuler les lymphocytes T CD8 via l'activation des CD4.

### **Modificateurs de la chimiorésistance**

La protéine MGMT est une protéine de réparation de l'ADN dont le rôle dans la chimiorésistance au témozolomide est établi. Deux molécules (le lomequatrib et le benzyguanine) agissant comme des pseudosubstrats de MGMT ont été développées et font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques. De la même manière, des agents inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase, elle aussi impliquée dans la chimiorésistance au témozolomide, sont en cours d'évaluation. [245]

## **2. Indications thérapeutiques :**

### **2.1. Actualités du mélanome en 2018 : Recommandations thérapeutiques actuelles : [1]**

Conformément au plan cancer, il est indispensable de valider les traitements en réunion de concertation pluridisciplinaire.

#### **2.1.1.Stades locorégionaux (stades I à III)**

Le traitement de la tumeur primitive consiste en une exérèse chirurgicale avec des marges déterminées en fonction de l'indice de Breslow. Pour les mélanomes dont le Breslow est supérieur à 1 mm, l'exérèse du ganglion sentinelle est proposée mais n'est, à l'heure actuelle, qu'une option dans les recommandations françaises. [246] En effet, le statut du ganglion sentinelle n'est qu'un facteur pronostique et n'apporte pas de bénéfice en termes de survie. [247] Cependant, l'arrivée prochaine de traitements adjuvants prometteurs pour les patients au stade III (micro- et macro-métastases ganglionnaires) va probablement augmenter la pratique du ganglion sentinelle afin d'identifier les patients pouvant bénéficier de ces traitements. En cas de positivité du ganglion sentinelle, il était jusqu'à présent recommandé de pratiquer un curage

ganglionnaire. Ce curage systématique est maintenant largement remis en cause depuis les publications de 2 essais randomisés de très bonne qualité démontrant l'absence de bénéfice en termes de survie globale[248], [249]. Le curage ganglionnaire reste cependant le traitement de référence en cas de macro-métastases ganglionnaires (détectées cliniquement ou radiologiquement).

### 2.1.2.Stades avancés (III non opérables et IV)

Le traitement de référence des stades avancés a été pendant plus de 30 ans une chimiothérapie avec la dacarbazine avec des taux de réponse de 5 à 15 %. La survie médiane des patients n'était que de 6 à 9 mois, alors qu'elle dépasse actuellement les 2 ans, avec l'espoir de guérison pour certains patients.[250] Les options thérapeutiques ont complètement changé depuis 2011, avec l'AMM de 8 nouveaux traitements dont tous les objectifs principaux des études de phase III ont été obtenus. Cette révolution est liée au développement de 2 nouvelles stratégies thérapeutiques : d'une part, l'immunothérapie et, d'autre part, les thérapies ciblées pour les patients dont le mélanome avec une mutation BRAF V600. [251] À l'heure actuelle, seule la recherche de la mutation BRAF est essentielle pour décider du traitement.

- Patients métastatiques de mélanome muté BRAF V600 : le traitement de 1ère ligne peut être une thérapie ciblée par inhibiteur de BRAF et MEK, ou une immunothérapie par anti-PD-1. Le choix entre ces 2 thérapeutiques est difficile. En effet, l'association d'inhibiteur de BRAF et de MEK a une efficacité spectaculaire, rapide et fréquente, mais avec un risque d'échappement augmentant avec le temps, alors que les taux de réponse avec l'immunothérapie sont plus bas, mais avec des durées de réponse le plus souvent prolongées.

- Pour les patients très symptomatiques avec progression tumorale rapide, la thérapie ciblée est le traitement de choix.
- Pour les patients dont les métastases ne sont pas menaçantes à court terme, le choix est moins évident. Les résultats d'études évaluant le devenir des patients traités par thérapie ciblée suivie par l'immunothérapie ou vice versa permettra d'aider à la décision.
- Pour les patients dont le mélanome n'est pas muté pour BRAF, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est l'immunothérapie par anti-PD-1. Quant à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) il peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne en association au nivolumab ou en 2<sup>e</sup> ligne après échappement à l'anti-PD-1. Toutefois, en raison de sa toxicité, l'association ipilimumab et nivolumab ne doit être discutée que chez des patients en bon état général avec peu de comorbidités et non mutés pour BRAF. Cependant, l'ipilimumab est retiré de la liste en sus depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018, ne permettant plus sa prescription hospitalière.

En ce qui concerne la durée des traitements, la situation est variable en fonction des thérapeutiques. Les thérapies ciblées sont poursuivies jusqu'à intolérance ou progression. L'immunothérapie quant à elle semble pouvoir être arrêtée après l'obtention d'une réponse complète voire d'une stabilisation. Les conditions d'arrêt des immunothérapies ne sont pas encore codifiées. Des données rassurantes concernant le maintien de réponses prolongées après arrêt du traitement sont maintenant rapportées, mais elles devront être confirmées à plus long terme.[252] Cependant, de nombreuses difficultés persistent. En effet, l'histoire naturelle des mélanomes métastatiques est très hétérogène, que ce soit sur le rythme de progression ou les sites métastatiques. Plus d'un tiers des patients ont une maladie multifocale et rapidement

évolutive, et/ou des métastases cérébrales. Ces patients ont peu de réponses durables au traitement, que ce soit par thérapie ciblée ou immunothérapie.

De nombreux travaux sont en cours pour identifier des biomarqueurs prédictifs. Ainsi, l'expression de PD-L1, le ligand de PD-1, a été évaluée en tant que marqueur de réponse aux anticorps anti-PD-1 : l'amélioration de la survie est retrouvée quel que soit le statut PD-L1, qui ne peut donc être utilisé afin de sélectionner les patients [253]. L'optimisation de ces recherches de biomarqueurs est impérative. Par ailleurs, de nombreuses combinaisons sont évaluées afin d'augmenter les taux de réponses : immunothérapie avec radiothérapie, anti-PD-1 associé à d'autres ICP tels que les anti-TIGIT, anti-TIM-3 ou anti-LAG-3, associations de thérapie ciblée et immunothérapie, dont les études de phase 3 sont en cours. [254], [255] En ce qui concerne les traitements adjuvants, pendant de nombreuses années, seul l'interféron alfa avait une AMM pour les stades I à III opérés, sans bénéfice évident sur la survie globale. [246]

- Pour les mélanomes au stade III opérés, l'ipilimumab en adjuvant est le 1<sup>er</sup> inhibiteur de check-point immunologique à avoir montré un bénéfice sur la survie globale avec un taux de survie à 5 ans de 65 % versus 54 % pour le placebo. Le traitement dure 3 ans, la posologie de 10 mg/kg est plus élevée que celle utilisée pour les stades métastatiques (3 mg/kg), entraînant une toxicité considérable limitant ainsi sa prescription au stade adjuvant.[256]

Une étude a montré un bénéfice sur la survie sans récurrence du nivolumab en comparaison à l'ipilimumab pour le traitement adjuvant des stades III et IV pendant 1 an, avec une toxicité beaucoup plus acceptable (10 % versus 43 % d'arrêt pour toxicité). Les résultats sur la survie globale ne sont pas encore disponibles en raison d'un suivi trop court. [256]

Le pembrolizumab a, quant à lui, montré son efficacité, comparé au placebo dans cette même indication, pendant 1 an : diminution du risque de récurrence ou de décès de 43 % dans le bras pembrolizumab par rapport au bras placebo, avec un profil de tolérance superposable aux données connues (14 % de grade3 à 4). [257] Concernant les thérapies ciblées, l'association dabrafenib et trametinib pendant 1 an a été comparée au placebo, avec une amélioration significative sur la survie sans récurrence à 3 ans pour les mélanomes mutés BRAF V600 (58 % versus 39 %).[258] Au cours des dernières années, des avancées thérapeutiques considérables ont permis de révolutionner la prise en charge du mélanome métastatique, avec une amélioration des taux de survie. Toutefois, des stratégies d'optimisation sont encore nécessaires afin d'augmenter le nombre de patients répondeurs et de diminuer la toxicité des traitements. La prochaine étape sera l'utilisation de ces traitements à des stades plus précoces, en prévention pour des mélanomes opérés à haut risque de récurrence.

## **2.2. Stratégie thérapeutique : traitement du mélanome en fonction du stade :**

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de la localisation de la tumeur, du stade, et de l'état général du patient, l'Institut national du cancer dans sa dernière version 2014 a schématisé les indications thérapeutiques en fonction du stade selon le tableau suivant : [47]

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

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

### 1. Au stade de la tumeur primitive

#### – Traitement du mélanome stade 0 (in situ):

Le traitement associe généralement une chirurgie (large excision) avec une marge de 0,5 cm de la peau normale. Si les bords d'exérèse ne sont pas sains, un complément d'exérèse de la zone peut être effectué. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour les mélanomes in situ.

#### – Traitement du mélanome stade I :

Pour l'exérèse chirurgicale : les preuves suggèrent que les lésions d'épaisseur inférieure à 2 mm peuvent être traitées de façon conservatrice avec des marges

d'exérèse radicales de 1 cm.\_Le curage ganglionnaire régional n'est d'aucune utilité prouvée pour les patients atteints de mélanome de stade I. [156]

## **2. Au stade locorégional**

### **– Traitement du mélanome stade II :**

Pour l'exérèse chirurgicale : les mélanomes avec une épaisseur comprise entre 2 mm et 4 mm, les recommandations quant aux marges chirurgicales varient entre 2 et 3 cm, mais les dernières recommandations datant de 2016 sont en faveur d'une chirurgie conservatrice avec des marges étroites limitées à 2cm de marges d'exérèse.

Pour les mélanomes d'épaisseur supérieure à 4 mm, la plupart des recommandations favorisent des marges de 3 cm à chaque fois que ceci est possible sur le plan anatomique. L'indication de la biopsie du ganglion sentinelle rejoint celle du stade I, identifiant potentiellement les patients qui peuvent être épargnés de la morbidité du curage ganglionnaire et les patients qui peuvent bénéficier de traitement adjuvant. [188]

## **3. Au stade de métastases ganglionnaires**

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

Traitement adjuvant avec réalisation du curage ganglionnaire: Le seul traitement ayant fait preuve de son efficacité est l'interféron- alpha 2b à fortes doses, ce traitement apporte un bénéfice en termes de survie sans récurrence. Les données concernant l'amélioration de la survie globale sont plus controversées. Les effets secondaires sont importants. La radiothérapie peut être proposée à titre palliatif

lorsque les lésions ganglionnaires sont inaccessibles à la chirurgie ou si le patient est inopérable. [259, p. 2]

#### **4. Au stade de métastases viscérales**

Traitement du mélanome stade IV : Le traitement est quasi exclusivement palliatif à ce stade, sauf en cas de lésion viscérale unique, où la chirurgie peut être proposée et des survies prolongées peuvent être observées. Des survies à 5 ans de l'ordre de 20 % après exérèse de métastases pulmonaires et de 28–41 % après exérèse de métastases gastro-intestinales ont été rapportées.[260] La radiothérapie peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables, ou des métastases cérébrales multiples (radiothérapie pancérébrale). La chimiothérapie de référence est la dacarbazine (Déticène®) analogue des bases puriques agissant comme un agent alkylant après activation hépatique. Les taux de réponse rapportés sont de 15 à 23 %, avec un taux de réponse complète de seulement 5 %. Le temozolomide (Temodal®), autre agent alkylant, offre l'avantage d'un passage de la barrière hémato-méningée et d'une administration orale avec une efficacité identique à celle de la dacarbazine. La fotémustine (Muphoran®) reste la chimiothérapie de référence des métastases cérébrales car elle franchit la barrière hémato-méningée. [261]

### 2.3. Marges d'exérèse : Etudes de cas

#### 1. Marges d'exérèse dans le mélanome cutané à haut risque : NEJM 2004 [207]

Etude randomisée comparative entre marges d'exérèse à 1cm VS 3 cm . Journal of medicine established . Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma J. Meirion Thomas Ceci est une étude randomisée à propos du traitement chirurgical des mélanomes cutanés à haut risque dont l'épaisseur minimale est de 2mm. En effet, cette étude prospective effectuée au sein de ' The United Kingdom Melanoma Study Group, the British Association of Plastic Surgeons, et the Scottish Cancer Therapy Network' regroupe 900 patients suivis pour mélanome cutané avec une taille minimale de 2mm d'épaisseur. Les données de la population sélectionnée sont les suivantes :

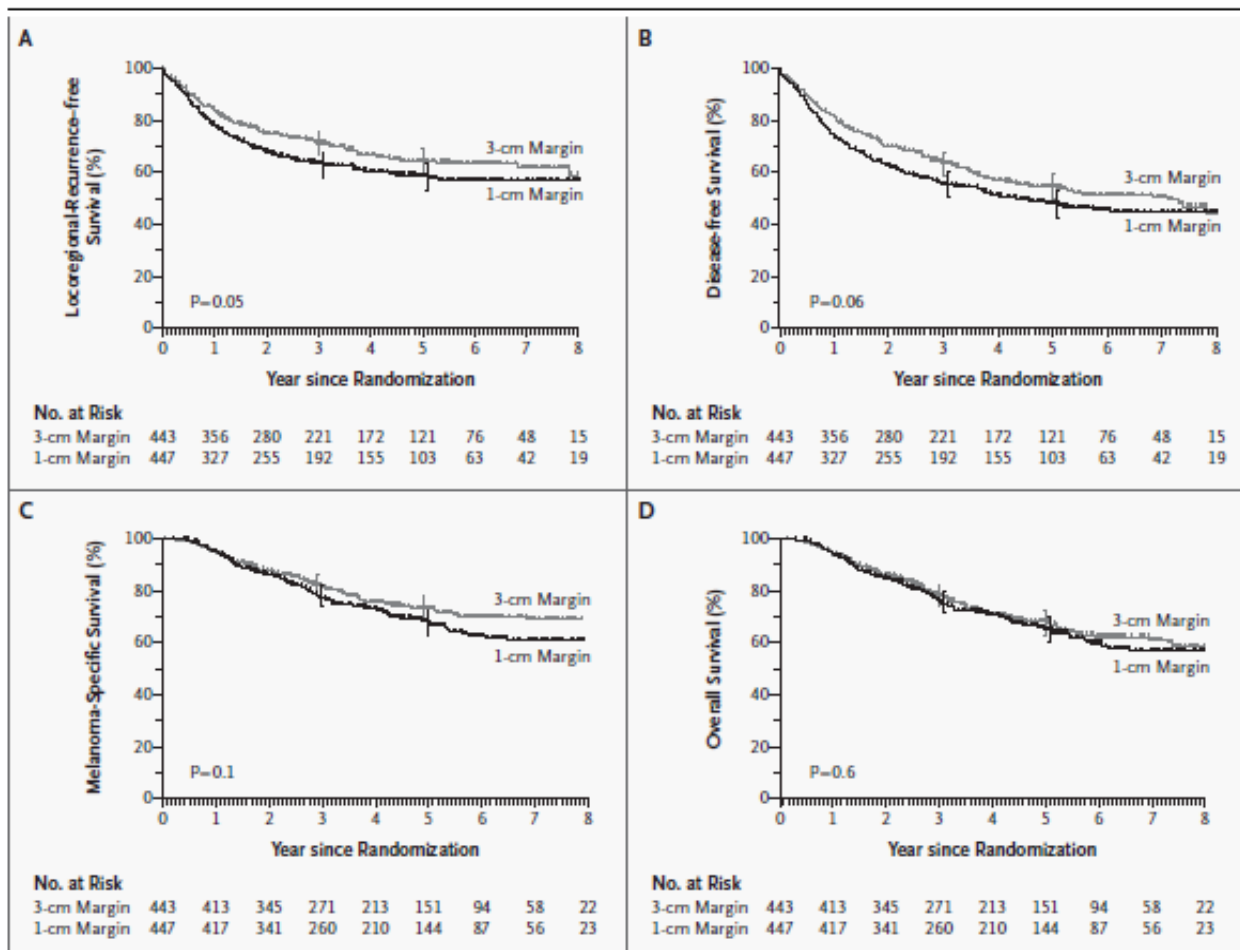
Variable	1-cm Margin of Excision	3-cm Margin of Excision
<b>Trial features</b>		
No. randomized	453	447
No. eligible	388	386
No. with protocol deviations	65	61
Tumor thickness <2 mm on review	30	32
Sentinel-node biopsy performed	14	13
Previous or synchronous cancer	6	1
Surgical timing incorrect	3	4
3-cm margin not possible because of site of tumor	4	2
Tumor not melanoma	1	2
Metastatic disease	1	1
Other	6	6
No. completing treatment	446	444
No. with an event	206	172
No. who died	144	137
No. actively followed up	303	302
No. lost to follow up	6	8
<b>Patients' characteristics</b>		
Age (yr)		
Mean	57	58
Range	16–86	19–92
Sex (%)		
Male	54	49
Female	46	51
Tumor thickness*		
Median (mm)	3.0	3.1
Range (mm)	1.7–18.0	1.0–17.0
Distribution (%)		
<2.0 mm	0.2	0.4
2.0–2.5 mm	35.3	32.5
2.6–3.0 mm	18.4	17.0
3.1–4.0 mm	20.6	22.2
>4.0 mm	25.7	28.3
Site (%)‡		
Limb	54.7	53.5
Distal	30.6	31.7
Proximal	24.1	21.8
Trunk	45.3	46.5
Ulceration (%)‡		
Absent	63.4	60.2
Present	36.6	39.8
Surgery (%)		
1-mm initial margin and either 1-cm or 3-cm final margin of excision	82.1	82.8
1-cm initial margin and either no further treatment or an additional 2-cm margin	17.9	17.2

Les résultats objectivent :

- 453 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse avec une marge étroite de sécurité à 1cm, en revanche 447 ont bénéficié d'une marge d'exérèse élargie à 3cm.
- Le suivi a duré pendant 60mois.
- Le groupe ayant bénéficié de la marge d'exérèse étroite à 1cm est associé de façon significative à un risque plus élevé de récurrence locorégionale.
- Dans ce dernier, 168 récurrences loco-régionales ont été enregistrées contre 142 récurrences loco-régionales dans le groupe de marges d'exérèse élargies à 3cm. (RR 1.26; P 0.05).
- 128 décès relatifs au mélanome enregistrés dans le premier groupe, contre 105 décès dans le deuxième (RR 1.24; 0.96 to 1.61; P=0.1)
- La survie globale était similaire dans les 2 groupes

La chirurgie des mélanomes cutanés dont l'épaisseur est de 2mm ou plus avec une marge d'exérèse étroite à 1cm est associée de façon significative à un risque plus important de récurrence loco-régionale en comparaison à la chirurgie avec une marge d'exérèse large à 3cm, mais sans différence significative en rapport avec la survie globale. La recherche suggère que dans les mélanomes opérés avec une marge de sécurité étroite à 1cm, les cellules cancéreuses qui demeurent quiescentes peuvent s'avérer menaçantes par la suite.

**Conclusion :** Concernant la chirurgie des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 2mm, une marge d'exérèse à 1cm est corrélée de façon significative à un risque plus élevé de récurrence loco-régionale en comparaison avec une marge large à 3cm, mais sans impact sur la survie globale qui est similaire pour les deux groupes.



**Figure 1.** Rates of Survival without Locoregional Recurrence (Panel A), Disease-free Survival (Panel B), Melanoma-Specific Survival (Panel C), and Overall Survival (Panel D).

The vertical bars show the 95 percent confidence intervals at specific time points. Six patients in the group with 1-cm margins of excision and four patients in the group with 3-cm margins were lost to follow-up immediately after randomization and were not included in the analyses.

Par ailleurs les données de l'étude ne permettent pas de déterminer si la marge large est de 2cm ou 3cm. L'étude suggère qu'il serait plus prudent d'opter pour une marge de sécurité à 3cm dans les mélanomes cutanés dont l'épaisseur est supérieure à 4mm, vu le risque plus augmenté de développer une récurrence loco-régionale dans cette catégorie.

**Tableau 7 : distribution des résultats de l'étude prospective effectuée au sein de ' The United Kingdom Melanoma Study Group, la différence entre une marge d'exérèse 1cm**

**VS 3cm**

<b>Table 2. Distribution of Events in the Two Groups.</b>			
<b>Event</b>	<b>1-cm Margin of Excision</b>	<b>3-cm Margin of Excision</b>	<b>Total</b>
	<i>no. of events</i>		
<b>First event</b>			
Local recurrence	15	13	28
In-transit recurrence	10	7	17
Nodal recurrence	135	118	253
Local or in-transit recurrence and nodal recurrence	7	3	10
Distant metastasis	38	30	68
Local or in-transit recurrence and distant metastasis	1	1	2
Total no. of locoregional events	168	142	310
Total no. of first events	206	172	378
<b>Death</b>			
From melanoma	128	105	233
From other causes			
After recurrence			
Cardiovascular causes	1	6	7
Other cancers	0	1	1
Other	3	1	4
Without recurrence			
Cardiovascular cause	8	15	23
Other cancers	1	4	5
Other	3	4	7
Cause unknown	0	1	1
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>137</b>	<b>281</b>

## 2. Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO [243]

### Critères de sélection des études : *Types d'études*

Les études sélectionnées ont été les suivantes :

- Méta-analyses, synthèses méthodiques
- Recommandations pour la pratique clinique
- Essais randomisés publiés sous forme complète

**Type de population :** Les études sélectionnées ont porté sur des patients atteints d'un mélanome cutané non métastatique. Les patients inclus dans les études sélectionnées ne devaient pas présenter de ganglion régional palpable et ne devaient pas avoir eu de procédure du ganglion sentinelle.

**Types d'interventions :** L'intervention considérée a été le traitement chirurgical de première intention à visée thérapeutique (comparaisons des marges d'exérèses larges *versus* des marges étroites).

### **Stratégie de la recherche bibliographique**

*Documents initiaux 1995 et 1998.* La recherche bibliographique a été basée sur:

- L'interrogation de la base de données Medline® sur la période 1995-1997,
- La consultation de plusieurs sites d'evidence based medicine (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature.

*Mise à jour 2005 :* la recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation en janvier 2004 de la base de données Medline® sur la période 1995-2004

- Le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données Medline® entre janvier 2004 et décembre 2004
- La consultation de plusieurs sites d'evidence based medicine (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature

**Critères d'évaluation** Les critères d'évaluation pour l'analyse des études sélectionnées ont été les suivants :

- Survie globale et survie sans récurrence
- Taux de récurrence locale
- Complications

La comparaison des interventions a été effectuée en évaluant le rapport bénéfices/risques sur la base de ces critères. Les recommandations sont libellées sous forme de grade de recommandations selon la classification de la HAS :

- Niveau de preuve A : preuve scientifique établie
- Niveau de preuve B : présomption scientifique
- Niveau de preuve C : faible niveau de preuve.

Si la littérature ne permettait pas d'apporter des réponses à la question posée, la recommandation est proposée comme « avis d'expert »

**Mise à jour 2005 :** Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*® a permis de retrouver 17 nouvelles références, entre janvier 1995 et décembre 2004. L'interrogation des sites Internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et des consensus nationaux :

- Des recommandations élaborées par le Scottish intercollegiate Guidelines

Network et le National health medical research council

- Des recommandations élaborées par le Melanoma study group
- Des recommandations par le Melanoma of the swiss group for clinical cancer research et Une conférence de consensus hollandaise
- Des recommandations de l'American academy of dermatology *association*

**Description des études :** Deux méta-analyses sont disponibles. La méta-analyse de Lens *et al.* a inclus 4 essais randomisés (2 406 patients) [207] et la méta-analyse de Haigh *et al.* a inclus 3 essais randomisés, soit au total 2 087 patients. [262]

Trois essais randomisés sont communs aux 2 méta-analyses : l'étude de l'OMS,[263] l'*Intergroup melanoma surgical trial*[133] et l'étude du *Swedish melanoma study group*. [188] Au total, 5 essais randomisés sont disponibles.

**Survie sans récurrence :** Aucun des essais randomisés inclus dans les méta-analyses n'a pu mettre en évidence de différence significative en termes de survie sans récurrence. Aucune des 2 méta-analyses n'a retrouvé de différence significative en termes de survie sans récurrence.

**Taux de récurrences locales ou locorégionales :** Aucun des 4 essais inclus dans les méta-analyses n'a montré de différence significative en termes de taux de récurrences locales ou locorégionales. Aucune des 2 méta-analyses n'a rapporté de différence significative sur ce critère. Seul l'essai de Thomas *et al.*, non inclus dans les méta-analyses, a retrouvé un taux de rechutes locorégionales supérieur (+ 26 %) pour les patients avec une marge d'exérèse de 1 cm par rapport aux patients avec une marge de 3 cm (HR = 1,26 [1,00–1,59] ; p = 0,05). [264]

Aucune différence significative n'a cependant été observée en termes de récurrences locales.

Tableau 8-9 : recommandations 2005 pec MM : marges larges VS marges étroites.

[265]

Tableau 8-9 – Méta-analyses : marges larges (3 à 5 cm) versus marges étroites (1 à 2 cm).

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [33]	Haigh <i>et al.</i> (2003) [34]
Types de méta-analyse	Données publiées	Données publiées
Recherches bibliographiques périodes	Multibase Jusqu'en mars 2001	Multibase Jusqu'en mai 2002
Critères de jugement principal	Survie globale, survie sans récïdive	Survie globale, survie sans récïdive
Critères de jugement secondaire	Taux de récïdives	Taux de récïdives
Essais inclus	4 essais randomisés (7 références) Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] Banzet <i>et al.</i> (1993) [38] Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29, 36] Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37]	3 essais randomisés (6 références) Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29] Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37]
Effectifs inclus	2 406 patients au total 1 178 patients avec des marges étroites (1 à 2 cm) versus 1 228 patients avec des marges larges (3 à 5 cm)	2 087 patients 1 062 patients avec des marges étroites (1 à 2 cm) versus 1 025 patients avec des marges larges (3 à 5 cm)
Essais exclus	np	np
Survie globale	(à 5 ans) OR = 0,79 [IC95 : 0,61-1,04] (ns)	Mortalité (de 8 à 11 ans) RR = 0,95 [IC95 : 0,81-1,12] (ns)
Survie sans récïdive	(à 5 ans) OR = 0,89 [IC95 : 0,69-1,13] (ns)	(à 8 ans) RR = 0,89 [IC95 : 0,72-1,09] (ns)
Taux de récïdive locale	(ns)	(de 8 à 10 ans) RR = 0,90 [IC95 : 0,41-2,00] (ns)
Conclusion des auteurs	Aucune des études incluses n'a montré de différence significative entre les patients ayant eu une résection avec des marges étroites et ceux avec marges larges sur la survie et la survie sans récïdive. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour définir les marges chirurgicales optimales pour tous les mélanomes. La recherche clinique doit se poursuivre.	Des marges d'exérèse de 2 cm au plus autour d'un mélanome du tronc ou des membres suffisent et n'ont pas d'effets indésirables sur les taux de survie globale, de survie sans maladie et de récïdive par rapport à une excision plus large. Il y a plus de données à l'appui d'une marge de 2 cm que d'une marge de 1 cm comme marge minimale. Les marges chirurgicales doivent avoir au moins 1 cm autour du mélanome primitif.

OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; ns : non significatif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 8-10 – Essais randomisés : marges larges versus marges étroites.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/inclus	Caractéristiques des patients	Marges d'exérèse	Survie sans récïdive	Survie globale	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] 07/1980-04/1985 multicentrique	305 vs 307 (612)	Stades I TNM Breslow < 2 mm d'épaisseur	1 cm vs 3 cm	OR = 1,44* [IC95 : 0,70-2,94] (ns)	OR = 0,92* [IC95 : 0,55-1,56] (ns)	7,5 ans
Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37] 02/1982-04/1991 multicentrique	476 vs 513 (989)	Breslow compris entre 0,8 et 2 mm d'épaisseur	2 cm vs 5 cm	OR = 0,88* [IC95 : 0,63-1,21] (ns)	OR = 0,76* [IC95 : 0,52-1,11] (ns)	11 ans
Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29, 36] 1983- np multicentrique	242 vs 244 (486)	Breslow compris entre 1 et 4 mm d'épaisseur	2 cm vs 4 cm	OR = 0,75* [IC95 : 0,48-1,16] (ns)	OR = 0,70* [IC95 : 0,45-1,10] (ns)	7,6 ans
Khayat <i>et al.</i> (2003) [39] np/1981 - np multicentrique	161 vs 165 (326/337)	Stades I TNM Breslow < 2 mm d'épaisseur	2 cm vs 5 cm	85 %* vs 83 %* (ns)	87 %* vs 86 %* (ns)	np
Thomas <i>et al.</i> (2004) [40] 01/1993 - 07/2001	388/453 vs 386/447 (774/900)	Breslow > 2 mm d'épaisseur	1 cm vs 3 cm	(ns)	HR = 1,07 [IC95 : 0,85-1,36] (ns)	5 ans

\* analyses en intention de traiter ; \* résultats à 8 ans ; \* résultats à 5 ans ; \* résultats à 10 ans ; PS : performance status ; RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; vs : versus ; np : non précisé ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; HR : hazard ratio.

### Commentaires cliniques et méthodologiques

La définition de la récurrence locale est hétérogène entre les études, ce qui n'a pas permis une évaluation fiable de ce critère dans les méta-analyses.

Il est important de souligner que les populations incluses dans l'ensemble des études analysées sont hétérogènes en termes d'épaisseur de Breslow avec notamment plus de 15 % des tumeurs inférieures à 1 mm d'épaisseur. Bien que la différence observée ne soit pas significative, un plus grand nombre de décès a été observé dans le groupe « marges étroites ». Sur la base de ces observations, les auteurs recommandent des marges larges pour les épaisseurs retenues dans cette étude.

Au vu de ces résultats, il est possible que cet essai n'ait pas inclus un nombre suffisamment élevé de patients, en particulier des patients porteurs de mélanomes supérieurs à 4 mm d'épaisseur. Cet essai a par ailleurs présenté un taux élevé de patients non éligibles (14 %), notamment en raison de tumeurs dont l'épaisseur de Breslow s'est avérée inférieure à 2 mm ou des patients pour lesquels la procédure du ganglion sentinelle avait été réalisée.

### Conclusions de la littérature

- Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence) (niveau de preuve B1).
- Les données disponibles sur les effets indésirables sont insuffisantes pour permettre de conclure en termes de bénéfices/risques pour les mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm.

- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm.
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes *in situ*.
- Pour le cas particulier des mélanomes lentigineux (type Dubreuilh), une marge de 0,5 cm ne semble pas suffisante pour obtenir un taux de guérison acceptable (niveau de preuve B2), et ce, d'autant plus que l'extension infraclinique des lésions est responsable d'un nombre important de rechutes.

#### **Jugement argumenté des experts**

Il existe actuellement en France deux propositions consensuelles sur la taille des marges d'exérèse : les références médicales établies par l'ANDEM en 1994 [264] et les propositions faites lors de la conférence de consensus française de 1995.[266]

Les recommandations proposées par l'ANDEM en 1994 en fonction de l'épaisseur de la tumeur restent conformes aux nouvelles données identifiées dans la littérature et ont donc été adoptées dans le cadre de ces recommandations pour la pratique clinique:

Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré.

Les marges d'exérèse recommandées ont été globalement revues et légèrement abaissées par rapport aux marges définies par l'ANDEM en 1994 et la conférence de consensus française de 1995. Des recommandations spécifiques ont été ajoutées pour le cas particulier des mélanomes de Dubreuilh.

Épaisseur du Mélanome	In situ	1-4mm	>4 mm	Cas particulier : Lentigineux
Marges d'exérèse larges 3cm Vs Marges d'exérèse étroites 1-2cm	Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales	Aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les 2 marges d'exérèse	Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales	Une marge de 0,5 cm ne semble pas suffisante pour obtenir un taux de guérison acceptable
Conclusion de la littérature	Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré			

**Tableau 10 : Standards et recommandations des marges d'exérèse du MM en 2005**

[243]

Standards, Options et Recommandations	
<b>Définition des marges d'exérèse</b>	
<b>Standards</b>	
Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur. Aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée.	
<b>Épaisseur de Breslow (classification)</b>	<b>Marges d'exérèse recommandées</b>
Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	-> 0,5 cm
0- 1mm (Pt1)	-> 1 cm
1,01-2 mm (Pt2)	-> 1-2 cm
2,01-4 mm (Pt3)	-> 2 cm
> 4 mm (Pt4)	-> 2-3 cm
Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (accord d'experts).	

#### 2.4. Actualisation des recommandations de prise en charge du Mélanome stade I - III (2016)

Le traitement standard du mélanome cutané repose sur une exérèse large de la lésion avec contrôle anatomopathologique.

Les recommandations françaises pour la prise en charge du mélanome stades I à III dataient de 2005. Une actualisation a été réalisée selon la méthodologie des recommandations proposées par la Haute Autorité de santé. En pratique, les principales recommandations sont les suivantes : [203]

- Les marges d'exérèse maximum sont réduites à 2 centimètres.
- La technique du ganglion sentinelle reste une option.
- Concernant les traitements adjuvants, la place de l'interféron a été réduite et il n'a pas été identifié de traitement émergent validé.
- La radiothérapie peut être une option dans les stades III à haut risque de rechute.
- Le bilan initial inclut l'échographie systématique dès le stade II et propose les autres examens en option en stades IIC et III.
- Un suivi strict plus court (3 ans) mais plus armé en termes d'imagerie est proposé aux malades.

#### Objectifs des marges d'exérèse :

Le mélanome correspond à une préoccupation forte des professionnels de santé. En effet, bien que cette tumeur soit le plus souvent accessible à un diagnostic précoce par sa localisation, des retards au diagnostic ou des prises en charge inadaptées sont encore rencontrés. Le seul traitement curatif pour un patient atteint d'un mélanome cutané primitif est la chirurgie. Celle-ci doit comporter des marges d'exérèse

suffisantes permettant de limiter le risque de récurrence. La détermination de la marge d'exérèse se fait en fonction de l'indice de Breslow. Le rationnel de cette attitude repose sur la possible propagation de micro-métastases à partir de la tumeur primitive par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La marge de tissu sain a donc pour but d'éliminer ces éventuelles micro-métastases locales. Initialement, des marges très larges avaient été proposées au prix d'une morbidité non négligeable. Depuis, de nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en œuvre un traitement plus conservateur et moins délabrant sur le plan esthétique et fonctionnel tout en préservant un pronostic optimal. Ce travail objective qu'il existe une grande variabilité dans la prise en charge des patients porteurs de mélanome, et des discordances entre les recommandations et les pratiques. La variabilité concerne notamment les marges d'exérèses, la prescription d'interféron adjuvant et la pratique du ganglion sentinelle.

Nous nous intéressons dans ce travail essentiellement aux discordances relatives aux recommandations des marges d'exérèse et leur rapport avec le taux de récurrence locale et régionale, ainsi que la survie sans récurrence. Initialement, la prise en charge du mélanome de stades I à III a fait l'objet d'une conférence de consensus par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé en 1995 et de recommandations selon la méthodologie Standard — Options — Recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1998. [267] En 2001, une enquête de pratique a été réalisée par l'Anaes faisant ressortir la nécessité d'actualiser les recommandations de 1995 sur 5 thèmes (marges d'exérèse, classification, place des traitements adjuvants, place de la technique du ganglion sentinelle, actualisation du suivi). C'est finalement en 2005 qu'une actualisation de ces deux documents a été réalisée par un partenariat entre la SFD, la FNCLCC et l'Institut national du cancer

(INCa). L'actualisation a porté sur les 6 thèmes suivants[268] :

- La classification ;
- Les marges d'exérèse ;
- Le ganglion sentinelle ;
- Les traitements adjuvants ;
- Le bilan initial et le suivi des patients ;
- La place des examens de biologie moléculaire.

Depuis cette date, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le mélanome et rendent nécessaire une mise à jour des données publiées en 2005. Les objectifs sont de mettre à disposition des spécialistes prenant en charge les mélanomes, des recommandations actualisées au plus près des données fiables de la littérature pour faire bénéficier les patients des innovations scientifiques les plus récentes et de réduire les écarts de prise en charge encore constatés sur le terrain.

**Patients concernés par le thème** : Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un mélanome cutané en stades I à III de la classification AJCC. Sont exclus de ces recommandations : les mélanomes oculaires ou muqueux ainsi que les ceux de l'enfant. Pour les mélanomes stade III inopérables et les mélanomes stade IV, des recommandations spécifiques ont été publiées en 2013 par l'INCa à la suite d'une demande de la SFD (<http://www.e-cancer.fr>, recommandations professionnelles : mélanome cutané métastatique). Elles sont en cours d'actualisation.

**Professionnels de santé concernés par le thème** Ces recommandations de bonne pratique sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané : Chirurgiens, dermatologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, anatomopathologistes, médecins généralistes, radiologues, médecins nucléaires, biologistes moléculaires.

**Méthodologie** La méthodologie utilisée pour la réalisation de cette actualisation a été la suivante:

- Une analyse systématique de la littérature sur les questions identifiées nécessitant une actualisation et la consultation des recommandations étrangères publiées
- La recherche bibliographique a été réalisée sur une période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 30 mai 2015 dans les bases de données suivantes : Medline, Cochrane Data-base. Les articles ont été retenus en fonction de leur qualité méthodologique. Pour le traitement, les essais contrôlés randomisés et méta-analyses ont été priorisés et retenus au détriment des articles de niveau de preuve moins élevé.

**Niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature :**

- Niveau 1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
- Niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte
- Niveau 3 : études cas-témoin
- Niveau 4 : études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas. Les communications orales ou comptes rendus de congrès n'ont pas été pris en compte car ces données ne permettent pas une vérification des résultats et sont fragiles sur le plan des conclusions.

Les recommandations sont libellées sous forme de grade de recommandations selon la classification de la HAS .Niveau de preuve A : preuve scientifique établie .

Niveau de preuve B : présomption scientifique .Niveau de preuve C : faible niveau de preuve. Si la littérature ne permettait pas d'apporter des réponses à la question posée, la recommandation est pro-posée comme « avis d'expert »

**Recommandations à propos des marges d'exérèse :** Depuis la mise à jour 2005 des recommandations mélanome, la recherche bibliographique fait apparaître plusieurs recommandations actualisées de groupes coopératifs ou d'agences :

◦recommandations britanniques, des Pays Bas, allemandes, suisses, du NCCN américain du NHMRC, de l'American Academy of Dermatology, de l'Ontario, Européennes (European Dermatological Forum, EADO et EORTC), de l'European School of MedicalOncology, de la Mayo Clinic. Lorsque plusieurs actualisations ont été retrouvées, seule la plus récente a été retenue :

- 3 méta-analyses dont une émanant de la revue *Cochrane* et un essai randomisé.

**Tableau 11 : Recommandations des marges d'exérèse : Actualisation 2016 [203]**

Tableau	Résumé des données des recommandations publiées : les marges d'exérèse recommandées sont exprimées en fonction du grade de Breslow.					
	In situ (cm)	< 1 mm (cm)	1,01–2 mm (cm)	2,01–4 mm (cm)	> 4 mm (cm)	Profondeur
BAD (Marsden 2010)	0,5	1	1 à 2	2 à 3	3	NR
Pays Bas (Veerbeeck 2013)	0,5	1	1	2	2	Enlever le fascia lors de la reprise
Allemagne (Plugfelder 2013)	0,5	1	1	2	2	NR
Suisse (Dummer 2011)	0,5	1	1	2	2	NR
NCCN (Coit 2013)	0,5	1	1 à 2	2	2	NR
NHMRC (NHMRC 2009)	0,5	1	1 à 2	1 à 2	2	NR
AAD (Bichakjian 2011)	0,5 à 1	1	1 à 2	2	2	Hypoderme ou aponévrose musculaire respectée
Ontario (Wright 2011)	0,5	1	1 à 2	1 à 2	2	Jusqu'à l'aponévrose musculaire à respecter
EDF (Garbe 2012)	0,5	1	1	2	2	NR
ESMO (Dummer 2012)	0,5	1	1	2	2	NR
Mayo Clinic (Grotz 2011)	NR	NR	NR	NR	NR	Jusqu'à l'aponévrose musculaire à respecter

NR : pas de recommandation indiquée.

### Analyse de la revue systématique *Cochrane*

Entre 1988 et 2004, 5 essais contrôlés randomisés multicentriques ont été identifiés, ayant contribué à 11 publications portant sur la marge d'exérèse optimale visant à améliorer la survie globale. Une méta-analyse a été réalisée à partir de ces 5 essais. Les conclusions étaient qu'aucun des essais ni la méta-analyse réalisée ne trouvait de différence significative (HR : 1,04 ; IC 95 % = 0,95—1,15) pour la survie globale entre le groupe excision large et le groupe excision limitée. [269]

De même, la probabilité de survie sans récidence était plus élevée dans le groupe « excision large » que dans le groupe « excision limitée », mais de façon non significative :HR = 1,13 (IC 95 % = 0,99—1,28).

L'analyse selon les grades de Breslow a objectivé :

- Pour les mélanomes de moins de 1 mm, le nombre de patients traités avec une marge de 1 cm était insuffisant pour proposer des recommandations
- Pour les mélanomes de 1 à 2 mm d'épaisseur, aucune différence significative n'était trouvée entre les 2 types de marge choisis
- Pour les mélanomes de moins de 2 mm d'épaisseur, il n'y avait pas de différence significative en survie globale quel que soit le type de marge utilisé
- Pour les mélanomes de 2 à 4 mm, il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre une exérèse à 1 cm ou à 3 cm ;
- Pour les mélanomes de plus de 4 mm d'épaisseur, le nombre de patients inclus dans les études était insuffisant pour conclure.

### **Analyse de la méta-analyse de Lens et al.**

Il s'agit d'une analyse systématique des essais prospectifs randomisés sur l'étude des marges d'exérèse du mélanome primitif. 5 études ont été retenues par les auteurs dont 4 étaient incluses dans la méta-analyse Cochrane. [270]

Ces études ont inclus globalement 3313 malades atteints de mélanomes primitifs et l'objectif principal était d'étudier la mortalité et la survie globale.

Parmi les objectifs secondaires, l'étude visait à évaluer la survenue de rechutes locorégionales. La comparaison a été réalisée entre les exérèses larges et limitées.

L'analyse des données montrait qu'il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale entre les deux groupes (OR : 0,98 ; IC 95 % : 0,72—1,22). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour le taux de rechutes locorégionales (OR : 1,18 ; IC 95 % : 0,98—1,41). Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuve suffisante pour déterminer des marges optimales pour tous les types de mélanome.

### **Analyse de la méta-analyse de Wheatley et al.**

Cette méta-analyse a été retenue en raison de son caractère discordant par rapport aux autres données récentes de la littérature. Elle analyse 6 études contrôlées randomisées dont une non publiée mais présentée en congrès (ASCO 2015). [271]

Au total, 4233 malades ont été inclus. Les marges étroites sont définies comme étant de 1 à 2 centimètres et les marges larges de 3, 4 ou 5 centimètres autour de la tumeur.

Globalement et sans stratifier selon l'épaisseur, il existe une tendance non significative en faveur des marges larges sur la survie globale mais une tendance significative sur la survie globale spécifique au mélanome (HR : 1,17 ; IC 95 % :1,03—1,34). La survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale n'est pas statistiquement différente selon les marges utilisées.

Sur ces résultats, les auteurs remettent en cause l'attitude proposée par la plupart des *guidelines* de réduire les marges d'exérèse à 2 centimètres y compris dans les mélanomes épais. Cependant, les données apportées, y compris les analyses en sous-groupe, ne permettent pas de remettre en cause la proposition retenue d'une marge de 1 à 2 centimètres selon l'épaisseur de Breslow.

#### **Analyse de l'essai contrôlé randomisé de Gillgren et al.**

Cette étude a été publiée en 2011. Elle est donc postérieure aux méta-analyses retenues. [272] Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé, multicentrique incluant 936 malades âgés de moins de 75 ans, atteints de mélanome cutané d'épaisseur supérieure à 2 mm, localisés sur le tronc ou les membres et sans atteinte ganglionnaire clinique. Parmi ces 936 malades, 270 avaient un mélanome de plus de 4 mm d'épaisseur. Les malades étaient randomisés en deux groupes : excision chirurgicale avec une marge de 2 cm et excision chirurgicale avec une marge de 4 cm. En profondeur, l'exérèse atteignait ou enlevait le fascia sous-jacent. À la fin de la période d'inclusion, les patients ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle. Le suivi a été effectué tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les six mois jusqu'à 5 ans. L'objectif principal de l'étude était la survie globale. Le nombre de patients prévus initialement était de 1000 pour réaliser une analyse intermédiaire suivi du recrutement de 1000 malades supplémentaires. En pratique, seulement 465 malades ont eu une excision à 2 cm et

471 à 4 cm. Un malade par groupe a été perdu de vue mais inclus dans l'analyse. Après un suivi médian de 6, 7 ans, le nombre de décès était de 181 dans le groupe 2 cm et 177 ans le groupe 4 cm (HR : 1,05 ; IC 95 % = 0,85—1,29,  $p = 0,64$ ). Le taux de survie à 5 ans était de 65 % dans les deux groupes. Le nombre de rechutes locales était de 20 dans le groupe 2 cm et 9 dans le groupe 4 cm mais cette différence n'était pas significative. Malgré le défaut de puissance et les possibles biais de sélection par la mise en place de la procédure du ganglion sentinelle, cette étude ne montre pas de modification de la survie globale selon la marge de résection utilisée pour des mélanomes de plus de 2 mm d'épaisseur. Les auteurs concluent en proposant de réaliser une marge d'exérèse de 2 cm dans cette population.

**Jugement argumenté des experts** Les données nouvelles comportant un essai randomisé et 3 méta-analyses ne permettent pas de privilégier une marge d'exérèse large par rapport à un traitement plus conservateur. Par ailleurs, toutes les recommandations consultées, sauf les recommandations britanniques, considèrent qu'il n'y a pas de place pour des marges supérieures à 2 centimètres.

ETUDE	Cochrane	Lens et al	Wealthy et al	Gillgren et al
Nombre de patients		3313	4233	936
Stratification selon l'épaisseur tumorale	Mélanome < 1 mm Mélanome 1-2mm Mélanome < 2mm Mélanome 2 - 4 mm Mélanome > 4mm			Mélanome > 2mm
Survie globale : SG Survie sans récidence : SSR	Pas de différence significative sur la SG Tendance non significative pour les marges larges sur la SSR	Pas de différence	Tendance non significative pour les marges larges sur la SG Tendance significative pour la SG relative au mélanome Pas d'impact sur la SSR	Pas de modification de la SG entre les marges à 2cm et marges à 4cm pour les mélanomes >2mm
Conclusion	Mélanome <1 mm : données insuffisantes Mélanome 1-2mm : aucune différence significative entre les 2 types de marges Mélanome <2mm : pas de différence significative quel que soit le type de marge utilisé sur la SG Mélanome 2-4mm : pas de différence significative entre exérèse 1 cm et 3cm sur la SG Mélanome >4mm : Nombre insuffisant pour conclure	Pas de preuve suffisante pour déterminer les marges optimales	Remise en cause des recommandations en faveur des marges limitées à 2cm	Marges d'exérèse à 2cm sont suffisantes
Conclusion de la littérature	Toutes les recommandations consultées, sauf les recommandations britanniques, considèrent qu'il n'y a pas de place pour des marges supérieures à 2 centimètres.			

## 2.5 Curage ganglionnaire prophylactique systématique ou retardé ?

L'intérêt accordé quant au curage ganglionnaire systématique a grandi en regard de l'hypothèse faite que la dissémination des métastases de mélanome se faisait via les relais ganglionnaires régionaux drainant les vaisseaux lymphatiques issus de la tumeur. Néanmoins, le curage prophylactique n'a montré aucun bénéfice en termes de survie globale par rapport au curage retardé. La technique du ganglion sentinelle (lymphadénectomie sélective) permet de repérer le premier ganglion de drainage du mélanome, à la recherche de micrométastases. Bien que la technique de recherche soit fiable et reproductible, son intérêt reste toujours controversé.[30]

Le curage ganglionnaire de l'aire ganglionnaire concernée était auparavant proposé de façon quasi-systématique en absence d'étude évaluant son bénéfice thérapeutique chez les patients ayant un ganglion sentinelle positif. [210]

### DESCRIPTION DES ÉTUDES

**Etude de faries 2017 :** Au cours d'une étude de Faries publiée en 2017 dans The New England journal of Medicine, [249] un essai randomisé MSLT-II a comparé, chez des sujets atteints de mélanome avec envahissement ganglionnaire microscopique, la réalisation d'un curage ganglionnaire immédiat à une surveillance échographique avec éventuel curage en cas de récurrence. La survie spécifique n'était pas augmentée dans le groupe qui bénéficiait du curage, mais le taux de contrôle régional de la pathologie l'était. Les résultats de cet essai MSLT-II et l'arrivée prochaine des traitements adjuvants entraîneront probablement une diminution des indications du curage ganglionnaire au stade macroscopique. [210] Selon les conclusions de la littérature établies lors d'une étude à propos des recommandations de prise en charge des mélanomes[30], aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse

de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement NO[216].[265]

**Méta-analyse de Lens** : La méta-analyse de Lens *et al.* a évalué l'impact du curage ganglionnaire prophylactique sur la survie globale chez les patients porteurs d'un mélanome sans métastases ganglionnaires cliniquement décelables. 4 essais randomisés ont été inclus, un total de 1 704 patients. [273]

- Survie globale : Aucun des 4 essais randomisés n'a montré de bénéfice en faveur du curage.[274] La méta-analyse n'a retrouvé aucune différence de survie à 5 ans entre le curage ganglionnaire et l'absence de curage ganglionnaire (odd ratio = 0,86 [IC95 : 0,68-1,09]) [273] .

Tableau 12 – 13 : essais randomisés : curage ganglionnaire systématique ou retardé

[274]

Tableau – Curage ganglionnaire prophylactique : essais randomisés.

Références périodes	Effectifs	Métastases identifiées dans le bras curage	Localisations	Survie globale à 5 ans	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89] 09/1967-01/1974	553 (267 vs 286)	20 % (54/267)	Membres	69 % vs 68 % (ns)	8,2 ans
Sim <i>et al.</i> (1986) [87] 1972- <i>np</i>	171 (62 vs 55 vs 54) 3 bras (pas de curage, curage décalé, curage immédiat)	<i>np</i>	Tronc, membres	(ns)	4,5 ans
Balch <i>et al.</i> (2000) [86, 93] 1983-1989	740 (379 vs 361)	<i>np</i>	Tous sites	86 % vs 82 % (ns) <sup>a</sup> 77 % vs 73 % (ns)	10 ans
Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] 1982-1989	240 (122 vs 118)	22 % (27/122)	Tronc	52 % vs 62 % (ns)	11 ans

<sup>a</sup> survie globale à 10 ans ; <sup>b</sup> analyse en sous-groupe : 552 patients < 60 ans (88 % vs 81 % ; p = 0,04) ; 403 patients < 60 ans et sans ulcération (95 % vs 84 % ; p = 0,01) ; 335 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm (96 % vs 86 % ; p = 0,02) ; 284 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm et sans ulcération (97 % vs 87 % ; p = 0,005) ; ns : non significatif ; vs : *versus*.

Tableau – Curage ganglionnaire immédiat *versus* curage ganglionnaire retardé ou absence de curage.

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [84]
Types de méta-analyse	Données publiées
Recherches bibliographiques périodes	Multibase Jusqu'en 02/2001
Critères de jugement principal	Survie globale
Critères de jugement secondaire	–
Essais inclus	3 essais randomisés Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] Balch <i>et al.</i> (2000) [86] Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89]
Effectifs inclus	1 533 patients (768 <i>versus</i> 765)
Essais exclus	Sim <i>et al.</i> [87] : données insuffisantes disponibles dans la publication
Survie globale	OR = 0,85 [IC95 : 0,68-1,09] (ns)
Conclusions des auteurs	Cette méta-analyse [...] ne montre aucun bénéfice statistiquement significatif pour les patients ayant eu un curage ganglionnaire systématique. Les essais inclus dans cette méta-analyse contiennent des biais importants. La réponse à la question posée n'est pas disponible pour tous les types de patients et les résultats ne permettent pas d'exclure un possible bénéfice pour certains sous-groupes de patients.

CGS : curage ganglionnaire systématique ; OR : odd ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

- **Conclusion de la littérature :** Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement NO (niveau de preuve A).

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

**Recommandation du groupe de travail :** En l'absence de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes des stades I à II, le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé (niveau de preuve A). Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, il n'y a à ce jour aucun argument pour privilégier un curage immédiat ou différé lors de la rechute clinique. Le groupe de travail propose de poursuivre l'attitude actuelle la plus souvent réalisée d'un curage immédiat (avis d'expert).

## 2.5. Curage ganglionnaire régional ou exérèse du ganglion sentinelle ?

L'étude rétrospective du John Wayne cancer institute (JWCI) a cherché à évaluer l'impact clinique de l'exérèse du ganglion sentinelle. [275] Il s'agit d'une analyse sur série appariée du *John Wayne cancer institute* (JWCI) qui a comparé le curage ganglionnaire régional à l'exérèse du ganglion sentinelle (suivie d'un curage en cas de ganglion sentinelle positif)[276].

Le taux global de récurrence, la survie sans récurrence et la survie globale n'ont pas été significativement différents selon la procédure employée (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire régional). L'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique. Son impact sur la survie et/ou la survie sans récurrence n'est actuellement pas évalué de manière satisfaisante. Le statut du ganglion sentinelle pourra éventuellement permettre d'identifier une sous-population de patients présentant un risque significativement augmenté de récurrence.

- **Valeur pronostique du ganglion sentinelle** : 11 études ont évalué la valeur pronostique du ganglion sentinelle sur le taux de récurrence et/ou la survie sans récurrence et/ou la survie globale. Le suivi médian a varié de 16 mois à 72 mois (Tableau VIII). [265]
- **Taux de récurrences** : 7 études ont évalué le taux de récurrence. Pour les patients dont l'analyse du ganglion sentinelle s'est révélée positive, le taux de récurrence a varié de 15,5 % à 55 % selon les études versus 6,1 % à 41 % pour les patients qui présentaient un GS négatif.

- Facteur pronostique sur la survie sans récidive : 8 études ont évalué l'impact du statut du ganglion sentinelle sur la survie sans récidive chez des patients porteurs de mélanomes sans envahissement ganglionnaire (stades I et II). Le statut du ganglion sentinelle a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récidive dans toutes les études en analyse multivariée. La survie sans récidive a été plus élevée chez les patients pour lesquels l'évaluation histologique du ganglion sentinelle s'est révélée négative.

**Tableau 14 – 15 : recommandations de l'exérèse du ganglion sentinelle [276]**

Tableau 14 – Valeurs pronostiques du statut du ganglion sentinelle.

Références période	Effectifs	Caractéristiques des patients	Statut du GS	Taux de récidives	Survie sans récidive	Survie	Suivi médian
Gadd <i>et al.</i> (1999) [70] 11/1993-04/1997	89	NO histologiques	89 GS-	12 %	na	na	23 mois
Jansen <i>et al.</i> (2000) [50] 10/1993-10/1998	199	NO cliniques	48 GS+ 151 GS-	38 % 10 %	58 % <sup>1</sup> 88 % <sup>1</sup> (p < 0,001)	67 % <sup>1</sup> 93 % <sup>1</sup> (p < 0,001)	32 mois
Status-Muller <i>et al.</i> (2001) [53, 62] 08/1993-12/1997	263	Stades I et II AJCC	52 GS+ 207 GS-	np	49 % <sup>1</sup> 91 % <sup>1</sup> (p < 0,00001)	np	48 mois
Blumenthal <i>et al.</i> (2002) [71] 1997-1998	60	Stades IB et II AJCC	11 GS+ 49 GS-	np	np	82 % 89 % (ns)	32 mois
Chao <i>et al.</i> (2002) [55] 06/1997-07/2001	1 183		233 GS+ 950 GS-	15,5 % 6,1 %	np	np	16 mois
Doting <i>et al.</i> (2002) [56] 05/1995-01/2000	200	Breslow > 1 mm	48 GS+ 149 GS-	np	66 % <sup>1</sup> 83 % <sup>1</sup> (p < 0,05)	73 % <sup>1</sup> 92 % <sup>1</sup> (p < 0,05)	np
Essner <i>et al.</i> (2002) [72] 1985-2000	113	Stades I cliniques > 4 mm	40 GS+ 73 GS-	52 % 41 %	34 % <sup>1</sup> 47 % <sup>1</sup> (p = 0,012)	50 % 60 % (ns)	31 mois
Bleicher <i>et al.</i> (2003) [73] 06/1985-12/2000	512	Breslow < 1,5 mm	25 GS+ 487 GS-	np	82 % <sup>1</sup> 95 % <sup>1</sup> (p = 0,003)	np	25 mois GS+ 45 mois GS-
Liszkay <i>et al.</i> (2003) [75] 11/1997-09/2002	177	Tous stades	26 GS+ 151 GS-	np	(p = 0,0001)	(p = 0,0007)	22 mois
Vuytsteke <i>et al.</i> (2003) [60] 08/1993-12/1996	209	Stades I et II AJCC	40 GS+ 168GS-	55 % 14 %	50 % 88 % (p < 0,0001)	67 % 92 % (p < 0,0001)	72 mois

<sup>1</sup> résultats à 3 ans ; <sup>2</sup> résultats à 5 ans ; <sup>3</sup> analyse sur séries appariées ; GS suivie d'un curage ganglionnaire régional uniquement en cas de GS métastatique ; CGS : patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire systématique ; na : non applicable, médiane de survie sans récidive non atteinte ; np : non précisé ; GS+ : ganglion sentinelle positif ; GS- : ganglion sentinelle négatif.

**Standards, Options et Recommandations**

**Exérèse du ganglion sentinelle chez les patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable**

**Standard**

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée de façon systématique (accord d'experts).

**Option**

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

**Conclusion de la littérature :** Le taux de récurrence semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif (niveau de preuve B2). Le statut du ganglion sentinelle semble être un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence. L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence. (niveau de preuve B2).

Les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires.[203] En l'absence de thérapeutique concernant cette sous population, la mise en œuvre de l'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être qu'une option, sans évidence prouvée en termes d'impact sur l'évolution de la maladie. Il n'est actuellement pas possible de déterminer si la découverte de micro-métastases par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant. Un curage réalisé en cas de ganglion sentinelle positif conduit à la détection de métastases supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études (niveau de preuve C).[225], [277], [278]

- **Actualisation des recommandations en 2016 de la technique du ganglion sentinelle dans le mélanome stades I à III**

Depuis les recommandations 2005, l'essai multicentrique prospectif randomisé de Morton (étude MSLT1) a fait l'objet d'une publication intermédiaire et d'une publication finale. [203]

#### **Analyse intermédiaire de l'essai MSLT1**

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude prospective randomisée comparant la pratique de la biopsie du ganglion sentinelle versus observation dans le mélanome ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en 2006[279], peu de temps après la sortie des recommandations.

La randomisation était stratifiée sur l'épaisseur tumorale et la localisation du mélanome primitif (extrémités versus autres sites). L'objectif principal était d'étudier la survie globale dans les deux groupes. Les objectifs secondaires étaient d'étudier :

- La survie sans récurrence , la survie globale et sans récurrence des patients ayant un ganglion sentinelle positif versus ganglion sentinelle négatif
- L'incidence de métastases ganglionnaires décelées en histologie dans les deux groupes , la survie avec ou sans métastase ganglionnaire détectée par biopsie ou pendant l'observation

Au total, 1347 malades ont été randomisés entre janvier 1994 et mars 2004 et 1327 ont pu être analysés. Le suivi médian a été de 59,8 mois. Le résultat sur l'objectif principal montre que la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle ne modifie pas la survie globale des malades atteints de mélanome dont l'épaisseur est comprise entre 1,20 et 3,50 mm.

Résultats des objectifs secondaires :

- La survie sans récurrence est significativement plus longue chez les malades ayant bénéficié de la procédure
- La présence de micro-métastases est un facteur pronostique important puisque la survie sans récurrence et la survie globale sont meilleures dans le groupe ganglion sentinelle négatif que dans le groupe ganglion sentinelle positif
- Les malades dont la métastase ganglionnaire est détectée par biopsie du ganglion sentinelle ont une survie globale plus longue que ceux dont la métastase est détectée au cours de l'observation. L'étude est de bonne qualité méthodologique et les résultats sont robustes.

– **Analyse finale de l'essai MSLT1**

L'analyse finale de l'essai MSLT a été publiée également dans le NEJM en février 2014.[247] La population étudiée porte sur 1661 malades suivis pendant 10 ans. Les résultats ont été stratifiés selon l'épaisseur tumorale :

- Mélanomes d'épaisseur intermédiaire, soit 1,20 à 3,50 mm de Breslow
- Mélanomes de forte épaisseur, soit supérieure à 3,50 mm de Breslow

Les résultats sur l'objectif principal montrent qu'il n'y a pas de différence en survie globale dans les deux groupes de traitement. La probabilité de survie à 10 ans était de  $81,4 \pm 1,5$  % dans le groupe ganglion sentinelle et de  $78,3 \pm 2,0$  % dans le groupe observation pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire. Cette absence de différence à 10 ans était également observée pour les mélanomes épais.

Pour les objectifs secondaires, la survie sans progression était meilleure pour le groupe ganglion sentinelle que pour le groupe observation dans le groupe de

mélanome d'épaisseur intermédiaire. Ces résultats sont retrouvés dans le groupe des mélanomes épais.

- **Jugement argumenté des experts :** La technique du ganglion sentinelle permet une stratification précise des mélanomes. Il s'agit d'un marqueur pronostic indépendant fort. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale. De ce fait, elle ne peut être considérée comme un standard. Dans les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur, elle peut être proposée au malade en le prévenant de l'absence de bénéfice thérapeutique. Elle doit être réalisée dans un centre entraîné.
- **Recommandation du groupe de travail :** La pratique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes de plus de 1 mm. Elle doit être pratiquée dans un centre ayant l'expérience de cette technique. Elle n'est pas recommandée dans les mélanomes de moins de 1 mm (grade de recommandation A). Cette technique peut également être proposée dans le cadre d'essais cliniques notamment en cas de traitement adjuvant (avis d'expert).

### 3. Complications du traitement

- **Les complications de la chirurgie :**

Les complications bénignes les plus fréquentes sont les malaises vagues au moment de l'intervention et les saignements de la plaie opératoire dans les suites de l'intervention. Comme dans toute chirurgie, il existe un risque d'infection post-opératoire, bénigne dans la majorité des cas. [280]

- **Les complications du curage ganglionnaire :**

- **Lymphocèle:** Il s'agit d'une collection de lymphe au niveau de la zone du curage et parfois d'exérèse, souvent asymptomatique, le traitement de première intention est une compression par bande élastique localisée et si la lymphocèle est symptomatique (signes de compression) une ponction évacuatrice peut être réalisée.
- **Lymphoedème chronique** Le lymphoedème d'un ou des deux membres inférieurs ou supérieurs peut être iatrogène (lymphadénectomie), une compression médicale est prescrite et le patient doit être informé des mesures de précaution : éviter les blessures, piqûres, coupures, injections, coups de soleil. En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route.
- **Lymphorrhée** Elle survient en général après une infection de la lymphocèle, le traitement comprend le drainage de la lymphocèle accompagné de soins locaux et la cicatrisation est généralement longue.

- **Les complications tardives** : L'érysipèle est une complication tardive fréquente, les douleurs neuropathiques résiduelles : ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints.

- **Effets indésirables liés à la radiothérapie** :

Ce sont les complications habituelles de la radiothérapie (érythème cutané plus ou moins intense, etc.). Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants : L'étendue de la région à traiter, la topographie (configuration) de la région à traiter, la dose totale qui sera délivrée, le mode d'administration (fractionnement).

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

## V. SUIVI

### Recommandations pour la surveillance du mélanome :

Une méta-analyse a étudié le suivi et ses modalités en parallèle avec le taux de récurrence et la survie globale [203]. La méta-analyse de Franken en 2005 a étudié la période janvier 1985 à février 2004, incluant 72 articles. Le but de l'étude est d'identifier des preuves de l'efficacité du suivi et de la surveillance après traitement pour un mélanome primitif. [281]

Les auteurs concluaient à l'absence d'arguments en faveur de la supériorité d'un schéma de surveillance par rapport à un autre. Au total, 62 % des récurrences étaient détectées par les patients et aucun schéma de surveillance ne pouvait être validé. Enfin, les auteurs précisait qu'aucune étude n'avait montré un gain en survie sans progression ou en survie globale en faveur d'un schéma de suivi ou d'un autre, ni que la détection d'une maladie infra-clinique améliorait la survie globale du patient.

Malgré cela, il était précisé que la majorité des études étaient rétrospectives et/ou manquaient de puissance, et que des études prospectives plus larges étaient nécessaires. Les auteurs proposaient un suivi allégé avec 1 à 2 visites annuelles pour tous les patients avec un mélanome primitif de stades I et II.

La plupart des études montraient que, en stade localisé, les récurrences étaient détectées soit par le patient, soit par le médecin lors du suivi. Ainsi, le suivi clinique et l'éducation à la surveillance semblent être les seules méthodes coût-efficaces.

Pour conclure sur cette méta-analyse, les auteurs insistent sur la nécessité de mener des études prospectives évaluant l'efficacité du suivi, la satisfaction des patients, la survie globale selon les différentes méthodes de suivi utilisées.

Standards, Options et Recommandations
<b>Suivi Stade I AJCC</b>
<b>Standards</b> ■ examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie, ■ éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive. Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel (accord d'experts).
<b>Stades IIA et IIB AJCC</b>
<b>Standards</b> ■ examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà, ■ éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
<b>Options</b> ■ échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années, ■ aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.
<b>Stades IIC et III AJCC</b>
<b>Standards</b> ■ examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà, ■ éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
<b>Options</b> ■ échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années, ■ des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdominopelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

Figure 63 : Stratégie de surveillance : recommandations 2005

Suivi	Stade I	Stades IIA et B	Stade IIC et III
SFD/FLNCC/INCa (Negrier 2005)	Standard : examen clinique/6 mois × 5 ans, puis annuel à vie	Standard : examen clinique/3 mois × 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois × 5 ans	Standard : Examen clinique/3 mois × 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois × 5 ans ; TDM et PET au cas par cas
ESMO (Dummer 2012)	Examen clinique tous les 3 mois × 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois × 5 ans	Examen clinique tous les 3 mois × 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois × 10 ans	
BAD (Marsden 2010)	IA : 2 à 4 visites pour 1 an	Tous les 3 mois × 3 ans, puis tous les 6 mois × 2 ans (inclus stades IB et IIIA)	Tous les 3 mois × 3 ans, puis tous les 6 mois × 2 ans, puis annuel Option : TDM
AAD (Bichakjian 2011)	Annuel tous les 3 à 12 mois Option : imagerie en stades IIC et III max pendant 5 ans		
EADO/EDF/EORTC (Garbe 2012)	Examen clinique tous les 3 mois × 5 ans, puis tous les 6 mois 5–10 ans	Examen clinique tous les 3 mois × 5 ans, puis tous les 6 mois 5–10 ans Option : TDM	

Tis : tumeur in situ.

Figure 64 : Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome

2016 [203]

## VI. PREVENTION

Les mélanomes diagnostiqués précocement sont de bon pronostic et guéris généralement par la seule chirurgie, néanmoins les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable.

Bien que cette tumeur soit accessible à l'examen clinique et au dépistage, le taux des formes évoluées au moment du diagnostic est encore considérable. Ceci implique la nécessité de la prévention et l'intérêt de la sensibilisation de la population générale quant au diagnostic précoce.

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

- Protection solaire chimique et vestimentaire
- Eviter les traumatismes chroniques (mélanome acral)
- Bannir l'usage non contrôlé des cabines de bronzages
- Sélectionner les patients candidats à L'UV thérapie
- Encourager les campagnes de sensibilisation : contact direct, audio-visuel.
- Dépister et suivre étroitement les patients à risque

**Prévention Secondaire** : Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité de la maladie en posant le diagnostic à un stade précoce : détection précoce des rechutes locales ou ganglionnaires ainsi que la supplémentation en vit D après chirurgie. L'action de surveillance se divise en deux catégories:

- **Dépistage de masse** : L'objectif de ce dépistage est de guetter les premières manifestations de la lésion mélanique, à travers l'éducation des patients sur le « **ugly duckling sign** » (vilain petit canard) et règle ABCDE : [85]

- Une tache noire ou brun foncé, irrégulière, polychrome, de plus de 6 mm de diamètre.
- Un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant.
- Un nævus dont l'aspect est très différent des autres nævus du patient, d'autant plus que ce nævus sera apparu ou modifié récemment. En pratique, les outils sémiologiques les plus utilisés sont la règle d'«ABCDE» et le signe du « vilain petit canard ».[282]

Le dépistage clinique est parfois difficile dans les situations suivantes :

- ❖ Mélanome localisé au milieu de nævus atypiques multiples dont beaucoup peuvent répondre aux critères ABCD ;
- ❖ Mélanome de l'appareil unguéal se présentant sous la forme d'une bande pigmentée longitudinale, s'élargissant lentement pour atteindre ou dépasser 5 mm de large ;
- ❖ Mélanome achromique, parfois nodulaire et ulcéré, simulant un botryomycome ou une verrue irritée ;
- **Surveillance de sujets à risque** : Des méta-analyses de Gandini et al. ont permis d'identifier les caractéristiques génétiques ou phénotypiques pour lesquels le risque de développer le mélanome est  $\geq 2$  : [283]
  - La présence de nævus atypiques ( $n \geq 2$ , RR = 2,6)
  - Plus de 40 lésions mélanocytaires ou nævus communs (le risque étant d'autant plus élevé que le nombre de nævus est grand)
  - Les antécédents personnels de mélanome (RR = 4,3)
  - Les cheveux roux (RR = 3,6), ou blonds (RR = 2,0)

- Les antécédents de brûlures solaires du 2e degré (dans l'enfance, RR = 2,2)
- Des éphélides nombreuses (RR = 2,1)
- Le phototype I (RR = 2,1)
- La peau de couleur claire (RR = 2,1)
- Les antécédents familiaux de mélanome

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

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

# CONCLUSION

Le mélanome correspond à une préoccupation forte des professionnels de santé du fait de son incidence qui ne cesse d'augmenter. Bien que cette tumeur soit accessible à un diagnostic précoce par sa localisation, des retards au diagnostic ou des prises en charge inadaptées sont encore responsables d'un pronostic réservé.

Au stade localisé, la chirurgie constitue le traitement de référence. Le mélanome a un potentiel métastatique élevé et le pronostic des formes avancées était jusqu'à récemment défavorable.

Au cours des dernières années, des avancées thérapeutiques considérables ont permis de révolutionner la prise en charge du mélanome métastatique, avec une amélioration spectaculaire des taux de survie. Cependant, des stratégies d'optimisation sont encore nécessaires afin d'augmenter le nombre de patients répondeurs et de diminuer la toxicité des traitements. La prochaine étape sera l'utilisation de ces traitements à des stades plus précoces, en prévention pour des mélanomes opérés à haut risque de récurrence.

Ce travail objective qu'il existe une grande variabilité dans la prise en charge des patients porteurs de mélanome, et des discordances entre les recommandations et les pratiques. La variabilité concerne notamment les marges d'exérèses, la pratique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle.

Les marges d'exérèse recommandées ont été globalement revues et légèrement abaissées par rapport aux marges définies en 2005. Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré.

L'amélioration du pronostic repose également sur une meilleure connaissance des facteurs de risque pour une meilleure prévention et sensibilisation de la population générale, ainsi que la collaboration en RCP pour une prise en charge multidisciplinaire.

# RESUME

## RESUME

**Background et objectifs :** Le mélanome est une affection caractérisée par la prolifération agressive maligne de cellules mélanocytaires. Il pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés. Celle-ci double tous les 20 ans. Le mélanome représente la 13<sup>e</sup> cause de cancer chez la femme et la 7<sup>e</sup> chez l'homme. Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guérissent généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées, notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. L'arrivée de nouvelles molécules, des thérapies ciblées et l'immunothérapie a modifié l'arsenal thérapeutique sans pour autant changer fondamentalement le pronostic qui reste défavorable en cas de dissémination métastatique.

Ce travail consiste à réaliser une étude rétrospective au sein du service de Traumatologie et orthopédie B4 au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans étalée entre 2014 et 2019 incluant 49 patients. Il a pour principal objectif de mettre le point sur l'agressivité du mélanome à travers son potentiel de récurrence et évaluer l'impact de la marge de sécurité lors des chirurgies d'exérèse sur le taux de récurrence. Ce travail s'intéresse également aux aspects épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que thérapeutiques des mélanomes. Le but est d'exposer les différents moyens thérapeutiques chirurgicaux à savoir la chirurgie d'exérèse avec marges de sécurité, la technique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle.

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective analytique. L'âge des patients varie entre 41 ans et 90 ans, la moyenne d'âge est de 65ans avec une nette

prédominance féminine. Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie avant le geste opératoire.

**Résultats :** La localisation plantaire est la plus fréquente parmi les mélanomes acraux de notre série, avec une prédominance à 60%. Sur le plan anatomo-pathologique, le type nodulaire est retrouvé dans la majorité des cas, puis le type acrolentigineux. L'indice de Breslow est de 8 mm en moyenne, le niveau de Clark à IV est retrouvé dans la majorité des cas.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients de notre série ont bénéficié, au sein du service de traumatologie- orthopédique II, d'un traitement chirurgical conservateur ou mutilant selon le type, le stade TNM, la localisation tumorale et l'état général des patients. L'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse a été faite chez tous nos patients avec étude immunohistochimique et cytogénétique quand elles étaient nécessaires.

**Conclusion :** Il existe une grande variabilité dans la prise en charge des patients porteurs de mélanome, et des discordances entre les recommandations et les pratiques. La variabilité concerne notamment les marges d'exérèses, la pratique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle. Les recommandations de la littérature consultées dans ce travail objectivent qu'il n'existe pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les marges d'exérèse larges et étroites.

Concernant la corrélation avec le taux de récurrence, une marge d'exérèse à 1cm est corrélée de façon significative à un risque plus élevé de récurrence loco-régionale, néanmoins la controverse est toujours de mise pour le choix des marges larges entre 2cm ou 3cm.

## ABSTRACT

**Background & Objectives :** Malignant melanoma is a tumor of melanin forming cells, a condition characterized by the aggressive malignant proliferation of melanocytic cells. Melanoma is a public health problem today due to its increasing incidence. Epidemiological studies show that melanoma is the tumor with the highest growth rate in terms of incidence, doubling every 20 years. Melanoma is the 13th leading cause of cancer in women and the 7th in men. Cutaneous melanoma in its acral localization accounts for 3 to 15% of all cutaneous melanomas. In Morocco, this localization is the most frequent.

Even though the forms diagnosed early have a good prognosis and are generally cured by surgery alone, the advanced forms and in particular the metastatic forms have a severe prognosis. Although the introduction of well-established risk factors as depth of invasion of the primary lesion, its location, histologic subtypes, and regional nodal status, the clinical course and prognosis in melanoma disease making the prognosis much more predictable, in a considerable number of patients the disease's course is still not as expected. Malignant melanoma (MM) is still considered as a disease with an unpredictable prognosis. The arrival of new molecules, targeted therapies and immunotherapy has changed the therapeutic arsenal without fundamentally changing the prognosis, which remains unfavorable in the event of metastatic dissemination.

The main objective is to assess the aggressiveness of melanoma through its potential for recurrence and to assess the impact of the safety margin during excisional surgeries on the rate of recurrence.

**Patients & methods:** This is a retrospective study conducted in traumatology and orthopedic's service of CHU Hassan II Fez during a period of 5 years spread between

2014 and 2019 including 49 patients. We were interested, through this work, in the epidemiological, clinical, prognostic and therapeutic aspects of cutaneous malignant melanomas. The aim is to study the effect of the histopathologic excision margins on local recurrence and optimizing safety margins for high risk malignant melanoma.

**Results:** The age of the patients varies between 41 years and 90 years , the average age is 65 years with a clear predominance of women. Plantar localization is the most frequent among acral melanomas in our series, with a predominance of 60%. All patients underwent a preoperative biopsy. On the anatomo-pathological level, the nodular type is found in the majority of cases, then the acro-lentiginous type. The Breslow index is 8mm on average, Clark's level at IV is found in the majority of cases. All the patients in our series have benefited, within the traumatology-orthopedic II department, from conservative or mutilating surgical treatment depending on the type, grade, degree of differentiation, tumor location and general condition of patients.

**Conclusion :** There is great variability in the management of patients with melanoma, and discrepancies between recommendations and practices. The variability concerns in particular the margins of excision, the practice of lymph node dissection and the sentinel lymph node technique. The recommendations from the literature consulted in our work object that there is no significant difference in terms of overall survival or recurrence-free survival between the wide and narrow margins of excision.

Regarding the correlation with the recurrence rate, an excision margin of 1 cm is significantly correlated with a higher risk of locoregional recurrence, however controversy is still in place for the choice of wide margins between 2cm or 3cm.

## ملخص

يعتبر الميلانوما أو السرطان الميلانومي حالة مرضية تتميز بالتكاثر السرطاني للخلايا الميلانية. يمثل الورم الميلانومي مشكلة صحية عامة في وقتنا الحاضر نتيجة حدة تفاقم حدوثه. تكشف الدراسات الوبائية أن الورم الميلانيني هو الورم الذي يتميز بأعلى معدل نمو من حيث الإصابة، ويتضاعف كل 20 عامًا. يشكل الميلانوما السبب الرئيسي ضمن سرطانات الجلد حيث يحتل الرتبة الثالثة عشر للسرطان عند النساء والسابعة عند الرجال. تتراوح نسبة السرطان الميلانيني بين 3 % و 15 % من مجموع السرطانات الميلانينية الجلدية وهو النوع الأكثر انتشارا في المغرب.

إذا كانت الأشكال التي يتم تشخيصها مبكرًا تسمح بالتكهن بها جيدًا ويتم علاجها على العموم عن طريق الجراحة وحدها، فإن الأشكال المتقدمة، وخاصة الأشكال النقيلية، يكون تكهنها مروعا.

إن ظهور جُزئيات جديدة وعلاجات مركزة والعلاج المناعي أدى إلى تغيير الترسانة العلاجية دون تغيير جذري في التشخيص، حيث يظل هذا الأخير غير مجد في حالة الانتشار النقيلي (عبر التنقل إلى أعضاء أخرى في الجسد). التشخيص اليقين لا يتم إلا بعد الدراسة التشريحية والدراسة الهيستولوجية الكيميائية .

يكمن هذا العمل في إجراء دراسة استرجاعية (اعتمدت على حالات تنتمي إلى فترة زمنية خلت)، وذلك داخل قسم جراحة العظام بمصلحة جراحة العظام المفاصل 2 بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال فترة امتدت على 5 سنوات تراوحت بين عامي 2014 و 2019 وشملت 49 مريضًا.

تهدف هذه الدراسة إلى إبراز مدى عدوانية الورم الميلانيني من خلال احتمالية تكراره وتقييم تأثير تمديد رقعة الجراحة أثناء العمليات الجراحية الاستئصالية على معدل التكرار.

كما يهتم هذا العمل أيضًا بالجوانب الوبائية والسرييرية والعلاجية لسرطان الجلد. ويبقى الهدف هو تقديم الوسائل العلاجية الجراحية المختلفة، أي الجراحة الاستئصالية مع الاهتمام بهوامش الأمان، وتقنية تشريح العقدة الليمفاوية وتقنية العقدة الليمفاوية الحارسة.

**النتائج :** تراوح عمر المرضى بين 41 سنة و 90 سنة، ومتوسط العمر 65 سنة مع غلبة واضحة

للنساء. كانت إصابة مشط القدم الأكثر شيوعًا بين الأورام الميلانينية المتصلة بأطراف الجسم حيث تصل نسبتها

إلى 60%. خضع كل المرضى لخزعة قبل الجراحة. فتم العثور على المستوى التشريحي المرضي على النوع العقدي في معظم الحالات، ثم على النوع العدسي. مؤشر برسلو هو 8 ملم في المتوسط ، ومستوى كلارك IV موجود في أغلب الحالات. تم العلاج الجراحي لجل الحالات في مصلحتنا باستئصال واسع للورم أو بجراحة جذرية بحسب الحالة: النوع النسيجي، والدرجة، والتمايز، والموقع، والحالة الصحية العامة للمريض. تمت الدراسة النسيجية لجميع الحالات مع دراسة هيستولوجية كيميائية وخلوية حينما دعت الضرورة إلى ذلك.

**الخلاصة:** هناك تباين كبير في تدبير مرضى الورم الميلاني وتباين بين التوصيات والممارسات. يتعلق التباين على وجه الخصوص بتمديد رقعة الجراحة وممارسة تشريح العقدة الليمفاوية وتقنية العقدة الليمفاوية الحارسة. تهدف التوصيات الواردة التي تم الرجوع إليها في عملنا إلى عدم وجود فرق كبير من حيث التكهن الحيوي أو البقاء على قيد الحياة بدون تكرار بين الهوامش الواسعة والضيقة في رقعة الجراحة.

فيما يتعلق بالعلاقة مع معدل التكرار، يرتبط هامش الاستئصال البالغ 1 سم ارتباطًا كبيرًا بزيادة مخاطر التكرار الموضعي، ومع ذلك لا يزال الجدول قائمًا بشأن اختيار هوامش عريضة بين 2 سم أو 3 سم.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Longvert et P. Saiag, « Actualités dans le mélanome cutané », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, n° 3, p. 178-183, mars 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2018.11.005.
- [2] L. Marot et B. Weynand, « Formes anatomocliniques: Critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes », *Louvain Méd.*, vol. 126, n° 6, p. 201, 2007.
- [3] A. Mechchat *et al.*, « Traitement chirurgical du mélanome acral : à propos de huit cas », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 60, n° 1, p. 39-43, févr. 2015, doi: 10.1016/j.anplas.2013.05.002.
- [4] J. Chevallier, « Histoire du mélanome cutané : de la mélanose de Laennec à la fin du XX e siècle », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 144, n° 8-9, p. 545-557, août 2017, doi: 10.1016/j.annder.2017.03.022.
- [5] F. BENNOUNA-BIAZ *et al.*, « Le mélanome au Maroc », *Mélanome Au Maroc*, vol. 17, n° 2, p. 56-59, 1998.
- [6] G. R. McLeod et N. C. Davis, « Historical overview of melanoma », *Clin. Dermatol.*, vol. 10, n° 1, p. 5-7, mars 1992, doi: 10.1016/0738-081x(92)90051-y.
- [7] « Une histoire du cancer du sein en Occident Enseignements et réflexions Authors Jacques Rouëssé ».
- [8] O. U. B et G. T. Pack, « On the antiquity of melanoma », *Cancer*, vol. 19, n° 5, p. 607-610, 1966, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196605\)19:5<607::AID-CNCR2820190502>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196605)19:5<607::AID-CNCR2820190502>3.0.CO;2-8).
- [9] « The history of melanomas from Hunter to Handley NC Davis, GR McLeod – Cutaneous Melanoma. Philadelphia, Lippincott, 1985 ».

- [10] « A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303163/> (consulté le juill. 03, 2021).
- [11] « Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau – Jean Louis Alibert – Google Livres ». [https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=8ctEAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PA3&dq=+J.-L.+Alibert&ots=eZSxvL9NP\\_&sig=Oe9bu-J0hHJfv2EB53gh28annys&redir\\_esc=y#v=onepage&q=J.-L.%20Alibert&f=false](https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=8ctEAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PA3&dq=+J.-L.+Alibert&ots=eZSxvL9NP_&sig=Oe9bu-J0hHJfv2EB53gh28annys&redir_esc=y#v=onepage&q=J.-L.%20Alibert&f=false) (consulté le juin 02, 2021).
- [12] « Laennec R. Sur les mélanôses. Bull Fac Med Paris 1812;1:24—6. ».
- [13] « Eight cases of melanosis: with pathological and therapeutical remarks on that disease. Longman, Brown, Green, Longmans, and Roberts, 1857. ».
- [14] « A Case of Melanosis: With General Observations on the Pathology of this ... – Thomas Fawdington – Google Livres ». [https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=k-CY8ulC6RUC&oi=fnd&pg=PA1&ots=2iqaKQYvIx&sig=E\\_ENzMEAZa69zWzqDzMaMNssMmA&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=k-CY8ulC6RUC&oi=fnd&pg=PA1&ots=2iqaKQYvIx&sig=E_ENzMEAZa69zWzqDzMaMNssMmA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false) (consulté le juill. 03, 2021).
- [15] M. Karamanou, I. Liappas, E. Stamboulis, M. Lymperi, K. Kyriakis, et G. Androustos, « Sir Robert Carswell (1793–1857): coining the term “melanoma” », *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.*, vol. 17, n° 2, p. 400-402, juin 2012.
- [16] S. R. Carswell, *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease*. Longman, Orme, Brown, Green and Longman, 1838.
- [17] « Hutchinson, J. (1857). Melanotic disease of the great toe, following a whitlow of the nail. Trans Pathol Soc London, 8, 404. ».
- [18] « Hutchinson J. Melanosis often not black: melanotic whitlow. BrMed J 1886;1:491. ».
- [19] « Dubreuilh W. De la mélanose précancéreuse. Ann DermatolSyph 1912;3:129—51 [205—30]. ».
- [20] « Snow H. Melanotic cancerous disease. Lancet 1892;2:872—4. ».

- [21] S. Neuhaus, M. Clark, et J. Thomas, « Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): The Original Champion of Elective Lymph Node Dissection in Melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 11, p. 875-8, oct. 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.02.031.
- [22] « Degos, R., Civatte, J., & Belaich, S. (1953). *Dermatologie: Tomes 1-2*. Flammarion Médecine-Sciences. ».
- [23] W. H. Clark, L. From, E. A. Bernardino, et M. C. Mihm, « The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin », *Cancer Res.*, vol. 29, n° 3, p. 705-727, mars 1969.
- [24] A. Breslow, « Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma », *Ann. Surg.*, vol. 172, n° 5, p. 902-908, nov. 1970, doi: 10.1097/00000658-197011000-00017.
- [25] A. Breslow et S. D. Macht, « Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma », *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 145, n° 5, p. 691-692, nov. 1977.
- [26] D. L. Morton *et al.*, « BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience », *Ann. Surg.*, vol. 180, n° 4, p. 635-643, oct. 1974, doi: 10.1097/00000658-197410000-00029.

- [27] W. Mitch, « Clark Level And Breslow Thickness – Pharmacotherapy Principles », *Mitch Medical Healthcare*, déc. 17, 2020.  
<https://www.mitchmedical.us/pharmacotherapy-principles/o-neo.html> (consulté le janv. 22, 2021).
- [28] J. Kanitakis, « Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin », *Eur. J. Dermatol. EJD*, vol. 12, n° 4, p. 390-399; quiz 400-401, août 2002.
- [29] E. Masson, « Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse », *EM-Consulte*.  
<https://www.em-consulte.com/article/832321/physiologie-du-systeme-pigmentaire-melanogenese> (consulté le janv. 24, 2021).
- [30] « Annales de Dermatologie et de Vénéréologie – Vol 132 – n° 11–C2 – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/revue/ANNDER/132/11-C2/table-des-matieres/> (consulté le janv. 21, 2021).
- [31] « Dermoscopie et lésions mélanocytaires – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/964968/dermoscopie-et-lesions-melanocytaires> (consulté le janv. 29, 2021).
- [32] C. Blanpain et E. Fuchs, « Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 10, n° 3, p. 207-217, mars 2009, doi: 10.1038/nrm2636.
- [33] M. Chartrain, « Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique », phd, Université de Toulouse, Université Toulouse III – Paul Sabatier, 2011. Consulté le: janv. 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/1397/>

- [34] « Chartin M. THESE DE DOCTORAT Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique. Thèse de doctorat d'université. Toulouse: Université de Toulouse, 2011, p. 18-22 ».
- [35] « Annales de Dermatologie et de Vénérologie - Présentation - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/revue/ANNDER/presentation/annaes-de-dermatologie-et-de-venereologie> (consulté le janv. 24, 2021).
- [36] H. Y. Park, M. Kosmadaki, M. Yaar, et B. A. Gilchrest, « Cellular mechanisms regulating human melanogenesis », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 66, n° 9, p. 1493-1506, mai 2009, doi: 10.1007/s00018-009-8703-8.
- [37] J. Y. Lin et D. E. Fisher, « Melanocyte biology and skin pigmentation », *Nature*, vol. 445, n° 7130, p. 843-850, févr. 2007, doi: 10.1038/nature05660.
- [38] B. Mintz, « Gene control of mammalian pigmentary differentiation. I. Clonal origin of melanocytes », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 58, n° 1, p. 344-351, juill. 1967, doi: 10.1073/pnas.58.1.344.
- [39] « FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG60> (consulté le janv. 24, 2021).
- [40] « LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU MELANOME ACRAL (A propos de 07 cas) THESE PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/10/2012 ».
- [41] T. Passeron, R. Ballotti, et J.-P. Ortonne, « Mélanogenèse », *EMC - Cosmétologie Dermatol. Esthét.*, vol. 1, n° 1, p. 1-9, janv. 2006, doi: 10.1016/S1283-0143(05)41792-6.

- [42] R. E. Boissy *et al.*, « Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3" », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 58, n° 6, p. 1145-1156, juin 1996.
- [43] K. Tsukamoto, I. J. Jackson, K. Urabe, P. M. Montague, et V. J. Hearing, « A second tyrosinase-related protein, TRP-2, is a melanogenic enzyme termed DOPAchrome tautomerase », *EMBO J.*, vol. 11, n° 2, p. 519-526, févr. 1992.
- [44] K. Tsukamoto, M. Jiménez, et V. J. Hearing, « The nature of tyrosinase isozymes », *Pigment Cell Res.*, vol. Suppl 2, p. 84-89, 1992, doi: 10.1111/j.1600-0749.1990.tb00354.x.
- [45] E. Masson, « Troubles de la pigmentation mélanique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/174019/troubles-de-la-pigmentation-melanique> (consulté le janv. 24, 2021).
- [46] E. Zemel, A. Loewenstein, B. Lei, M. Lazar, et I. Perlman, « Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 36, n° 9, p. 1875-1884, août 1995.
- [47] L. Marot et B. Weynand, « Formes anatomocliniques: Critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes », *Louvain Méd.*, vol. 126, n° 6, p. 201, 2007.
- [48] V. Gray-Schopfer, C. Wellbrock, et R. Marais, « Melanoma biology and new targeted therapy », *Nature*, vol. 445, n° 7130, p. 851-857, févr. 2007, doi: 10.1038/nature05661.
- [49] C. Laurent, « Caractérisation de marqueurs moléculaires associés à un haut risque de développement de métastases chez des patients atteints du mélanome de la choroïde », p. 263.
- [50] E. Masson, « Naevus pigmentaires », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/17429/naevus-pigmentaires> (consulté le janv. 27, 2021).
- [51] « Rambow et al. 2010 ; Houben et al. 2008 ; La Porta 2009 ; Smalley et al. 2009). ».
- [52] F. de Sousa E Melo, I. Guessous, L. Vermeulen, et J. P. Medema, « [Cancer stem cells and

- future therapeutic implications] », *Rev. Med. Suisse*, vol. 7, n° 289, p. 774-777, avr. 2011.
- [53] « Hoek et al. 2008 ; Eichhoff et al. 2010 et pour revue, Hoek et al. 2009 ; Hoek et al. 2010) ».
- [54] « BRAF, NRAS and C-KIT Advanced Melanoma: Clinico-pathological Features, Targeted-Therapy Strategies and Survival – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187493/> (consulté le juill. 03, 2021).
- [55] A. J. Miller et M. C. Mihm, « Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, n° 1, p. 51-65, juill. 2006, doi: 10.1056/NEJMra052166.
- [56] « Signatures of mutational processes in human cancer | Nature ». <https://www.nature.com/articles/nature12477> (consulté le mai 23, 2021).
- [57] J. D. Wolchok et Y. M. Saenger, « Current topics in melanoma », *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 19, n° 2, p. 116-120, mars 2007, doi: 10.1097/CCO.0b013e32801497c6.
- [58] K. S. M. Smalley et V. K. Sondak, « Melanoma--an unlikely poster child for personalized cancer therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, n° 9, p. 876-878, août 2010, doi: 10.1056/NEJMe1005370.
- [59] H. Davies *et al.*, « Mutations of the BRAF gene in human cancer », *Nature*, vol. 417, n° 6892, p. 949-954, juin 2002, doi: 10.1038/nature00766.
- [60] C. M. Lovly *et al.*, « Routine Multiplex Mutational Profiling of Melanomas Enables Enrollment in Genotype-Driven Therapeutic Trials », *PLOS ONE*, vol. 7, n° 4, p. e35309, avr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035309.
- [61] M. A. Wilson et K. L. Nathanson, « Molecular testing in melanoma », *Cancer J. Sudbury Mass*, vol. 18, n° 2, p. 117-123, avr. 2012, doi: 10.1097/PPO.0b013e31824f11bf.
- [62] S. E. Woodman, « Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments », *Cancer J. Sudbury Mass*, vol. 18, n° 2, p. 148-152, avr. 2012, doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bd256.
- [63] K. S. M. Smalley, V. K. Sondak, et J. S. Weber, « c-KIT signaling as the driving oncogenic

- event in sub-groups of melanomas », *Histol. Histopathol.*, vol. 24, n° 5, p. 643-650, mai 2009, doi: 10.14670/HH-24.643.
- [64] N. Lassam et S. Bickford, « Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells », *Oncogene*, vol. 7, n° 1, p. 51-56, janv. 1992.
- [65] J. A. Curtin, K. Busam, D. Pinkel, et B. C. Bastian, « Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 26, p. 4340-4346, sept. 2006, doi: 10.1200/JCO.2006.06.2984.
- [66] J. Bauer et B. C. Bastian, « Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool », *Dermatol. Ther.*, vol. 19, n° 1, p. 40-49, févr. 2006, doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00055.x.
- [67] J. A. Carlson *et al.*, « Molecular diagnostics in melanoma », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 52, n° 5, p. 743-775; quiz 775-778, mai 2005, doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.034.
- [68] P. Guldberg, P. thor Straten, A. Birck, V. Ahrenkiel, A. F. Kirkin, et J. Zeuthen, « Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma », *Cancer Res.*, vol. 57, n° 17, p. 3660-3663, sept. 1997.
- [69] C. T. Kuan, C. J. Wikstrand, et D. D. Bigner, « EGF mutant receptor VIII as a molecular target in cancer therapy », *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 8, n° 2, p. 83-96, juin 2001, doi: 10.1677/erc.0.0080083.
- [70] Z. Rákosy *et al.*, « EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis », *Int. J. Cancer*, vol. 121, n° 8, p. 1729-1737, oct. 2007, doi: 10.1002/ijc.22928.
- [71] A. van Elsas *et al.*, « Relevance of ultraviolet-induced N-ras oncogene point mutations in development of primary human cutaneous melanoma », *Am. J. Pathol.*, vol. 149, n° 3, p. 883-893, sept. 1996.
- [72] V. Gray-Schopfer, C. Wellbrock, et R. Marais, « Melanoma biology and new targeted therapy », *Nature*, vol. 445, n° 7130, p. 851-857, févr. 2007, doi: 10.1038/nature05661.

- [73] « Gray-Schopfer et al. 2007 ; Kuphal et al. 2009 ; Palmieri et al. 2009) ».
- [74] A. Slominski, J. Wortsman, A. J. Carlson, L. Y. Matsuoka, C. M. Balch, et M. C. Mihm, « Malignant melanoma », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 125, n° 10, p. 1295-1306, oct. 2001, doi: 10.1043/0003-9985 (2001) 125<1295:MM>2.0.CO;2.
- [75] A. M. Poenitzsch Strong, V. Setaluri, et V. S. Spiegelman, « microRNA-340 as a modulator of RAS-RAF-MAPK signaling in melanoma », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 563, p. 118-124, déc. 2014, doi: 10.1016/j.abb.2014.07.012.
- [76] G. Palmieri *et al.*, « Main roads to melanoma », *J. Transl. Med.*, vol. 7, p. 86, oct. 2009, doi: 10.1186/1479-5876-7-86.
- [77] A. Mirmohammadsadegh *et al.*, « Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma », *Cancer Res.*, vol. 66, n° 13, p. 6546-6552, juill. 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0384.
- [78] S. J. Gallagher *et al.*, « Beta-catenin inhibits melanocyte migration but induces melanoma metastasis », *Oncogene*, vol. 32, n° 17, Art. n° 17, avr. 2013, doi: 10.1038/onc.2012.229.
- [79] « Distinct sets of genetic alterations in melanoma – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291983/> (consulté le janv. 27, 2021).
- [80] C. Gaggioli et E. Sahai, « Melanoma invasion – current knowledge and future directions », *Pigment Cell Res.*, vol. 20, n° 3, p. 161-172, juin 2007, doi: 10.1111/j.1600-0749.2007.00378.x.
- [81] H. Tsao, L. Chin, L. A. Garraway, et D. E. Fisher, « Melanoma: from mutations to medicine », *Genes Dev.*, vol. 26, n° 11, p. 1131-1155, juin 2012, doi: 10.1101/gad.191999.112.
- [82] « Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma – Haass – 2005 – Pigment Cell Research – Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0749.2005.00235.x> (consulté le janv. 28, 2021).

- [83] « Integrins: versatile receptors controlling melanocyte adhesion, migration and proliferation – Pinon – 2011 – Pigment Cell & Melanoma Research – Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-148X.2010.00806.x> (consulté le janv. 28, 2021).
- [84] D. Ruitter, T. Bogenrieder, D. Elder, et M. Herlyn, « Melanoma–stroma interactions: structural and functional aspects », *Lancet Oncol.*, vol. 3, n° 1, p. 35-43, janv. 2002, doi: 10.1016/s1470-2045(01)00620-9.
- [85] « APPORT DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME. THESE PAR Mlle. JROUNDI CHAYMAE ».
- [86] M. Marzagalli, N. D. Ebel, et E. R. Manuel, « Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 59, p. 236-250, déc. 2019, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.002.
- [87] C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, et J.-J. Grob, « Mélanome », *EMC – Dermatol.*, vol. 2, n° 3, p. 1-14, janv. 2007, doi: 10.1016/S0246-0319(07)44812-9.
- [88] CEDEF, « [Item 149--Epithelial and melanotic skin tumors: melanomas] », *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 139, n° 11 Suppl, p. A150-157, oct. 2012, doi: 10.1016/j.annder.2012.06.013.
- [89] M. M. Jr, C. W. Jr, et R. Rj, « The clinical diagnosis of malignant melanoma. », *Semin. Oncol.*, vol. 2, n° 2, p. 105-118, juin 1975.
- [90] J. T. McCarthy, « ABCDs of Melanoma », *Cutis*, vol. 56, n° 6, p. 313, déc. 1995.
- [91] R. M. MacKie, « Clinical recognition of early invasive malignant melanoma », *BMJ*, vol. 301, n° 6759, p. 1005-1006, nov. 1990, doi: 10.1136/bmj.301.6759.1005.
- [92] L. Thomas, P. Tranchand, F. Berard, T. Secchi, C. Colin, et G. Moulin, « Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors », *Dermatol. Basel Switz.*, vol. 197, n° 1, p. 11-17, 1998,

- [93] J. J. Grob et J. J. Bonerandi, « The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening », *Arch. Dermatol.*, vol. 134, n° 1, p. 103-104, janv. 1998, doi: 10.1001/archderm.134.1.103-a.
- [94] *Atlas de dermoscopie – Ralph-P Braun, Luc Thomas*. Consulté le: févr. 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/atlas-de-dermoscopie-9782294741197.html>
- [95] K. Shi *et al.*, « A retrospective cohort study of the diagnostic value of different subtypes of atypical pigment network on dermoscopy », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 83, n° 4, p. 1028-1034, oct. 2020,
- [96] « Service de dermatologie. CHU Hassan II. Fès ».
- [97] « Les outils diagnostiques du mélanome cutané – ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963808006753?via%3Di> hub (consulté le juill. 03, 2021).
- [98] O. karim, I. Samri, belhassan khadija, L. Bouguenouch, F. Moufid, et H. Sayel, « Cancer : données générales, diagnostic et traitement », 2015, p. 184-193.
- [99] P. Guitera-Rovel et M.-E. Vestergaard, « Les outils diagnostiques du mélanome cutané », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 135, n° 12, p. 828-834, déc. 2008,
- [100] R. A. Scolyer, G. V. Long, et J. F. Thompson, « Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care », *Mol. Oncol.*, vol. 5, n° 2, p. 124-136, avr. 2011, doi: 10.1016/j.molonc.2011.03.002.

- [101] S. Belaïch, « [Histological risk factors of isolated primary melanoma] », *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 122, n° 5, p. 276-278, 1995.
- [102] PDQ Adult Treatment Editorial Board, « Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version », in *PDQ Cancer Information Summaries*, Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002. Consulté le: févr. 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66034/>
- [103] « Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 139, n° 11, p. A135-A143, oct. 2012, doi: 10.1016/j.annder.2012.06.011.
- [104] Banfield et Dawber, « Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management », *Br. J. Dermatol.*, vol. 141, n° 4, p. 628-632, 1999, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03099.x>.
- [105] S. Kang, R. L. Barnhill, M. C. Mihm, et A. J. Sober, « Multiple primary cutaneous melanomas », *Cancer*, vol. 70, n° 7, p. 1911-1916, 1992, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921001\)70:7<1911::AID-CNCR2820700718>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921001)70:7<1911::AID-CNCR2820700718>3.0.CO;2-Q).
- [106] « Référentiel régional Oncodermatologie », *Réseau Onco Occitanie*. [https://www.onco-occitanie.fr/pro/document\\_de\\_reference/referentiel-regional-oncodermatologie](https://www.onco-occitanie.fr/pro/document_de_reference/referentiel-regional-oncodermatologie) (consulté le févr. 24, 2021).
- [107] « Référentiel régional Oncodermatologie », *Réseau Onco Occitanie*. [https://www.onco-occitanie.fr/pro/document\\_de\\_reference/referentiel-regional-oncodermatologie](https://www.onco-occitanie.fr/pro/document_de_reference/referentiel-regional-oncodermatologie) (consulté le févr. 24, 2021).

- [108]. « Institut National du Cancer, HAS. Guide–affections de longue durée.Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Mélanome cutané Janvier 2012, p.11–16 ».
- [109] M.–H. Schmid–Wendtner, G. Paerschke, J. Baumert, G. Plewig, et M. Volkenandt, « Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma », *Melanoma Res.*, vol. 13, n° 2, p. 183-188, avr. 2003,.
- [110] I. Kostrubiak *et al.*, « The use of computed body tomography in malignant melanoma », *JAMA*, vol. 259, n° 19, p. 2896-2897, mai 1988.
- [111] « O. Bruot, V. Laurent, P. Olivier et al IRM corps entier avec séquence de diffusion, versus MORPHO–TEP dans le bilan d’extension du mélanome. CHU Nancy 2006 ».
- [112] « Apport de l’imagerie en résonance magnétique (IRM) du corps entier dans la prise en charge du mélanome : comparaison avec la tomoscintigraphie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie (TEP–TDM) et à la TDM seule – ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963811001530?via%3Di> hub (consulté le févr. 24, 2021).
- [113] P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild, et A. Buzaid, « Staging of cutaneous melanoma », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 20 Suppl 6, p. vi14–21, août 2009, doi: 10.1093/annonc/mdp256.
- [114] V. Jurisic, S. Radenkovic, et G. Konjevic, « The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 867, p. 115-124, 2015,

- [115] « Standards, Options and Recommendations: SOR organising committee: FNCLCC, Paris », *Br. J. Cancer*, vol. 89, n° Suppl 1, p. S117-S131, août 2003,
- [116] « News from the American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, eighth edition, just released by American Joint Committee on Cancer (AJCC). Available at: [https:// cancerstaging.org /About/ news/ Documents/ AJCC% 208th %20 edition%20release%20\(FINAL\)%20\(4\).pdf](https://cancerstaging.org/About/news/Documents/AJCC%208th%20edition%20release%20(FINAL)%20(4).pdf). Accessed May 31, 2017. ». ».
- [117] E. Z. Keung et J. E. Gershenwald, « The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care », *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 18, n° 8, p. 775-784, août 2018,
- [118] « Tumeurs Dermatologiques Journée d enseignement du DES d oncologie 23 janvier Dr Jean-Philippe Arnault Dermatologie - PDF Téléchargement Gratuit ». <https://docplayer.fr/23792853-Tumeurs-dermatologiques-journee-d-enseignement-du-des-d-oncologie-23-janvier-dr-jean-philippe-arnault-dermatologie.html> (consulté le févr. 24, 2021).
- [119] B. Vergier, « Compte-rendu standardisé mélanome. Évolution de la classification TNM », *Ann. Pathol.*, vol. 31, n° 5, p. S111-S112, nov. 2011,.
- [120] « Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles | ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/book/9782294746499/dermatologie-et-infections-sexuellement-transmissibles> (consulté le févr. 26, 2021).
- [121] V. C. Gray-Schopfer *et al.*, « Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? », *Br. J. Cancer*, vol. 95, n° 4, p. 496-505, août 2006,.
- [122] « Boespflug, L. Thomas, S. Dale. Dermoscopie et lésion mélanocytaire. Elsevier Masson SAS 2015, 98-105-A10 ».
- [123] B. Vergier *et al.*, « Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 24, n° 5, p. 613-623, mai 2011, doi: 10.1038/modpathol.2010.228.
- [124] A. Minagawa, « Dermoscopy-pathology relationship in seborrheic keratosis », *J.*

*Dermatol.*, vol. 44, n° 5, p. 518-524, mai 2017,.

- [125] « Jean-Hilaire Saurat Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6ème édition ».
- [126] C. D. Brown et J. A. Zitelli, « The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma », *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. A/*, vol. 21, n° 4, p. 285-290, avr. 1995,.
- [127] « Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8347541/> (consulté le juin 26, 2021).
- [128] M. M. Urist, C. M. Balch, S. Soong, H. M. Shaw, G. W. Milton, et W. A. Maddox, « The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma », *Cancer*, vol. 55, n° 6, p. 1398-1402, mars 1985,
- [129] « The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure – Slingluff – 1992 – Cancer – Wiley Online Library ». [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19921001\)70:7%3C1917::AID-CNCR2820700719%3E3.0.CO;2-5](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19921001)70:7%3C1917::AID-CNCR2820700719%3E3.0.CO;2-5) (consulté le juin 26, 2021).

- [130] P. D. Monsour, W. T. Sause, J. M. Avent, et R. D. Noyes, « Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma », *J. Surg. Oncol.*, vol. 54, n° 1, p. 18-22, sept. 1993,
- [131] A. Mechchat *et al.*, « [Surgical treatment of acral melanoma: a report of eight cases] », *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, vol. 60, n° 1, p. 39-43, févr. 2015, doi: 10.1016/j.anplas.2013.05.002.
- [132] S. J. Soong, R. A. Harrison, W. H. McCarthy, M. M. Urist, et C. M. Balch, « Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma », *J. Surg. Oncol.*, vol. 67, n° 4, p. 228-233, avr. 1998,
- [133] C. P. Karakousis, C. M. Balch, M. M. Urist, M. M. Ross, T. J. Smith, et A. A. Bartolucci, « Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 3, n° 5, p. 446-452, sept. 1996,.
- [134] T. Lesimple, « Traitements adjuvants systémiques du mélanome malin cutané », *TRATÉGIE*, p. 10, 1998.
- [135] I. S. van Houdt *et al.*, « Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T-lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression », *Int. J. Cancer*, vol. 123, n° 3, p. 609-615, août 2008
- [136] A. C. Buzaid *et al.*, « Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 3, p. 1039-1051, mars 1997,

- [137] C. M. Balch, « Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide », *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 8, n° 6, p. 400-414, déc. 1992,
- [138] « Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504744/> (consulté le mars 06, 2021).
- [139] « WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> (consulté le janv. 11, 2021).
- [140] « Service de dermatologie. CHU Hassan II. Fès ».
- [141] M. Tarwate *et al.*, « Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue de métastases », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, mai 2014,
- [142] J. F. Aitken, D. R. Youlden, P. D. Baade, H. P. Soyer, A. C. Green, et B. M. Smithers, « Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014 », *Int. J. Cancer*, vol. 142, n° 8, p. 1528-1535, avr. 2018, doi: 10.1002/ijc.31141.
- [143] B. Rubinfeld, P. Robbins, M. El-Gamil, I. Albert, E. Porfiri, et P. Polakis, « Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines », *Science*, vol. 275, n° 5307, p. 1790-1792, mars 1997,
- [144] « Cutaneous malignant melanoma in Europe - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519506/> (consulté le févr. 28, 2021).

- [145] « Challine C, Halma J-M, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en terme de prévention. *Nouv Dermatol* 2004 ; 23 : 62- 66 »;.
- [146] « Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rev* 1998 ».
- [147] C. M. Balch *et al.*, « An evidence-based staging system for cutaneous melanoma », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 54, n° 3, p. 131-149; quiz 182-184, juin 2004,
- [148] M. H. Kanzler et S. Mraz-Gernhard, « Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 45, n° 2, p. 260-276, août 2001,
- [149] E. Masson, « MÉLANOME MALIN (MM) AU MAGHREB », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/154459/melanome-malin-mm-au-maghreb> (consulté le févr. 27, 2021).
- [150] « A. Romli. Le mélanome: etude à propos de dix cas et revue de la literature [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V ».
- [151] « Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès-Boulemane (Maroc) L. Chbani,<sup>1</sup> I. Hafid,<sup>1</sup> M. Berraho,<sup>2</sup> O. Mesbahi,<sup>3</sup> C. Nejjari<sup>2</sup> et A. Amarti<sup>1</sup> ».
- [152] A. C. S. Hutcheson, J. W. McGOWAN, J. C. Maize, et J. Cook, « Multiple Primary Acral Melanomas in African-Americans: A Case Series and Review of the Literature », *Dermatol. Surg.*, vol. 33, n° 1, p. 1-10, 2007, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33000.x>.

- [153] J. R. Stalkup, I. F. Orengo, et R. Katta, « Controversies in acral lentiginous melanoma », *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al*, vol. 28, n° 11, p. 1051-1059; discussion 1059, nov. 2002, doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02082.x.
- [154] « Mariam Tarwate et al. Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue de métastases. Pan African Medical Journal. 2014;18:44.
- [155] « A.Ouadie. Mélanome à Oujda : à propos de six observations. Rabat : Université mohammed V. 2006 ».
- [156] A. Phan, S. Touzet, S. Dalle, S. Ronger-Savlé, B. Balme, et L. Thomas, « Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases », *Br. J. Dermatol.*, vol. 157, n° 2, p. 311-318, 2007,
- [157] C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, et J.-J. Grob, « Mélanome », *EMC – Dermatol.*, vol. 2, n° 3, p. 1-14, janv. 2007,
- [158] « Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000 – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684578/> (consulté le févr. 28, 2021).
- [159] C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, et J.-J. Grob, « Mélanome », *EMC – Dermatol.*, vol. 2, n° 3, p. 1-14, janv. 2007,
- [160] « American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015 ».
- [161] « Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/769237/item149-ntumeurs-cutanees-epitheliales-et-melanique> (consulté le févr. 28, 2021).

- [162] B. C. Barnes, H. F. Seigler, T. S. Saxby, M. S. Kocher, et J. M. Harrelson, « Melanoma of the foot », *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 76, n° 6, p. 892-898, juin 1994, doi: 10.2106/00004623-199406000-00013.
- [163] P. T. Fortin, A. A. Freiberg, R. Rees, V. K. Sondak, et T. M. Johnson, « Malignant melanoma of the foot and ankle », *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 77, n° 9, p. 1396-1403, sept. 1995, doi: 10.2106/00004623-199509000-00016.
- [164] D. Scrivner, R. W. Oxenhandler, M. Lopez, et C. Perez-Mesa, « Plantar lentiginous melanoma. A clinicopathologic study », *Cancer*, vol. 60, n° 10, p. 2502-2509, 1987, V.
- [165] « Onychologie : diagnostic, traitement, chirurgie (Livre, 2007) [WorldCat.org] ». <https://www.worldcat.org/title/onychologie-diagnostic-traitement-chirurgie/oclc/239693430> (consulté le févr. 28, 2021).
- [166] N. Soufir *et al.*, « Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 7, n° 2, p. 209-216, févr. 1998,
- [167] S. Gandini *et al.*, « Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, n° 14, p. 2040-2059, sept. 2005,
- [168] T. B. Fitzpatrick, « The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI », *Arch. Dermatol.*, vol. 124, n° 6, p. 869-871, juin 1988, doi: 10.1001/archderm.124.6.869.
- [169] « obert C. et Sarasin A. Xeroderma pigmentosum. Thérapeutique dermatologique, MédecineSciences Flammarion 2001 : 885-886. ».

- [170] M. H. Greene, W. H. Clark, M. A. Tucker, K. H. Kraemer, D. E. Elder, et M. C. Fraser, « High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi », *Ann. Intern. Med.*, vol. 102, n° 4, p. 458-465, avr. 1985,
- [171] S. Gandini *et al.*, « Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, n° 1, p. 28-44, janv. 2005, doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015.
- [172] « The Epidemiology, Prevention, and Detection of Melanoma ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096196/> (consulté le mars 04, 2021).
- [173] H. Tsao, C. Bevona, W. Goggins, et T. Quinn, « The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate », *Arch. Dermatol.*, vol. 139, n° 3, p. 282-288, mars 2003,
- [174] Z. S. Tannous, M. C. Mihm, A. J. Sober, et L. M. Duncan, « Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 52, n° 2, p. 197-203, févr. 2005,
- [175] A. Bahrami et R. L. Barnhill, « Pathology and Genomics of Pediatric Melanoma: A Critical Re-examination and New Insights », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, n° 2, févr. 2018, doi: 10.1002/pbc.26792.
- [176] A. J. Swerdlow, J. S. English, et Z. Qiao, « The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 32, n° 4, p. 595-599, avr. 1995,
- [177] « Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9766557/> (consulté le mars 04, 2021).
- [178] B. A. Gilchrest, M. S. Eller, A. C. Geller, et M. Yaar, « The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, n° 17, p. 1341-1348, avr. 1999,

- [179] « Increased Cancer Mortality Following a History of Nonmelanoma Skin Cancer | Cancer Screening, Prevention, Control | JAMA | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/187941> (consulté le mars 04, 2021).
- [180] « Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767329/> (consulté le mars 04, 2021).
- [181] V. Bataille *et al.*, « A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, n° 14, p. 2141-2149, sept. 2005,
- [182] de V. E *et al.*, « Public awareness about risk factors could pose problems for case-control studies: the example of sunbed use and cutaneous melanoma. », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, n° 14, p. 2150-2154, sept. 2005, doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.042.
- [183] « El houari A. Aspects cliniques, anatomopathologiques, therapeutiques et evolutifs des melanomes cutanes et muqueux au chu hassan II de Fes à propos d'une serie prospective de 68cas. Pour l'obtention du diplome de specialite en medecine. Fes : Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, juin 2015, p.95 ».
- [184] C. I. Falkson et H. C. Falkson, « Prognostic Factors in Metastatic Malignant Melanoma », *Oncology*, vol. 55, n° 1, p. 59-64, 1998,

- [185] « An increased number of sentinel lymph nodes is associated with advanced Breslow depth and lymphovascular invasion in patients with primary melanoma. – Abstract – Europe PMC ». <https://europepmc.org/article/med/19194758> (consulté le mars 06, 2021).
- [186] « Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18084679/> (consulté le mars 06, 2021).
- [187] « Using Dermoscopy to Identify Melanoma and Improve Diagnostic Discrimination. – Abstract – Europe PMC ». <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6375419> (consulté le mars 06, 2021).
- [188] C. M. Balch *et al.*, « Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 7, n° 2, p. 87-97, mars 2000,.
- [189] « Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17369575/> (consulté le mars 06, 2021).
- [190] M. A. Warycha *et al.*, « Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (<or=1 mm) », *Cancer*, vol. 115, n° 4, p. 869-879, févr. 2009,
- [191] « Review of the 2001 AJCC staging system for cutaneous malignant melanoma | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-001-0086-4> (consulté le mars 06, 2021).

- [192] A. E. Chang, L. H. Karnell, et H. R. Menck, « The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society », *Cancer*, vol. 83, n° 8, p. 1664-1678, oct. 1998,
- [193] S. L. Soon, A. R. Solomon, D. Papadopoulos, D. R. Murray, B. McAlpine, et C. V. Washington, « Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 48, n° 2, p. 183-188, févr. 2003,
- [194] « Acral Lentiginous Melanoma – CASCINELLI – 1994 – The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology – Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.1994.tb03711.x> (consulté le mars 07, 2021).
- [195] « The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769275/> (consulté le mars 06, 2021).
- [196] D. A. Oble, R. Loewe, P. Yu, et M. C. Mihm, « Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma », *Cancer Immun.*, vol. 9, p. 3, avr. 2009.
- [197] « Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–209. ».
- [198] « Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma | British Journal of Cancer ». <https://www.nature.com/articles/bjc2015467> (consulté le mars 06, 2021).
- [199] A. A. Tarhini, J. Stuckert, S. Lee, C. Sander, et J. M. Kirkwood, « Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High-Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 1, p. 38-44, janv. 2009,

- [200] « The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis – Mocellin – 2008 – International Journal of Cancer – Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.23794> (consulté le juill. 01, 2021).
- [201] F. Egberts, A. Momkvist, J.-H. Egberts, K. C. Kaehler, et A. Hauschild, « Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients », *Anticancer Res.*, vol. 30, n° 5, p. 1799-1805, mai 2010.
- [202] « S-100B Concentrations Predict Disease-Free Survival in Stage III Melanoma Patients | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-009-0629-8> (consulté le juill. 01, 2021).
- [203] B. Guillot *et al.*, « Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 143, n° 10, p. 629-652, oct. 2016,
- [204] « Campora E, Repetto L, Giuntini P, Bertelli G, Amoroso D, Sertoli MR, et al. LDH in the follow-up of stage I malignant melanoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:277-8 ».
- [205] « Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307507/> (consulté le mars 06, 2021).

- [206] A. R. Larson, E. Konat, et R. M. Alani, « Melanoma biomarkers: current status and vision for the future », *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, vol. 6, n° 2, p. 105-117, févr. 2009,
- [207] M. B. Lens, M. Dawes, T. Goodacre, et J. A. N. Bishop, « Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision », *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, vol. 137, n° 10, p. 1101-1105, oct. 2002,
- [208] « [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport\\_strategie\\_de\\_diagnostic\\_precoce\\_du\\_melanome.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf) ».
- [209] « Récidive de mélanome malin unguéal achromique: à propos d'un cas ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769817/> (consulté le févr. 27, 2021).
- [210] M. Dinulescu et D. Russo, « Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses des carcinomes et mélanomes », *Actual. Pharm.*, vol. 57, n° 581, p. 27-31, déc. 2018,
- [211] R. Essner, J. H. Lee, L. A. Wanek, H. Itakura, et D. L. Morton, « Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma », *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, vol. 139, n° 9, p. 961-966; discussion 966-967, sept. 2004, doi: 10.1001/archsurg.139.9.961.
- [212] G. Olsen, « Some views on the treatment of melanomas of the skin », *Arch. Chir. Neerl.*, vol. 22, n° 2, p. 79-90, 1970.
- [213] D. J. Reilly *et al.*, « Subungual melanoma: Management in the modern era », *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 70, n° 12, p. 1746-1752, déc. 2017,

- [214] « FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al Mélanome. Cancers « données générales, diagnostic et traitement ». Rabat 2016, p. 250–277 ».
- [215] T. M. Johnson, V. K. Sondak, C. K. Bichakjian, et M. S. Sabel, « The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, n° 1, p. 19-27, janv. 2006,
- [216] S. Négrier *et al.*, « [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations] », *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 132, n° 12 Pt 2, p. 10S3–10S85, déc. 2005.
- [217] « Vers une meilleure sélectivité dans la technique de prélèvement du ganglion sentinelle : étude prospective – ScienceDirect ».  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0294126006001063>  
(consulté le févr. 27, 2021).
- [218] A. Lavie *et al.*, « Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 52, n° 1, p. 1-13, févr. 2007, doi: 10.1016/j.anplas.2006.08.004.
- [219] Y. Derhy *et al.*, « Évaluation du taux de récurrence ganglionnaire après ganglion sentinelle négatif chez les patients porteurs de mélanome, et analyse des résultats. L'expérience de l'hôpital Saint-Louis, Paris », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 50, n° 2, p. 104-112, avr. 2005,

- [220] E. Minutilli, U. Trefzer, E. Stockfleth, et W. Sterry, « Sentinel node biopsy needs for a suitable therapeutic management of the cutaneous melanoma », *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. E1-1, janv. 2009,
- [221] O. Trost, A. M. Danino, N. Kadlub, S. Dalac, C. Hervé, et G. Malka, « [What about sentinel node practice in early-staged cutaneous melanoma in France in 2003?] », *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, vol. 50, n° 2, p. 99-103, avr. 2005,
- [222] R. A. Scolyer, J. F. Thompson, J. R. Stretch, R. Sharma, et S. W. McCarthy, « Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues », *J. Surg. Oncol.*, vol. 86, n° 4, p. 200-211, juill. 2004,
- [223] A. Lavie *et al.*, « Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 52, n° 1, p. 1-13, févr. 2007,
- [224] W. R. Wrightson *et al.*, « Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, n° 6, p. 676-680, juill. 2003,
- [225] D. L. Morton *et al.*, « Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group », *Ann. Surg.*, vol. 230, n° 4, p. 453-463; discussion 463-465, oct. 1999,
- [226] J. F. Thompson et R. F. Uren, « Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma », *Lancet Oncol.*, vol. 6, n° 11, p. 877-885, nov. 2005,
- [227] « Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23. ».
- [228] « Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26. ».
- [229] « Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Poo-led

analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-94. ».

- [230] « Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7. ».
- [231] « Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030> (consulté le juin 02, 2021).
- [232] G. V. Long *et al.*, « Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 5, p. 672-681, mai 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
- [233] « Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8. ».
- [234] « Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782> (consulté le juin 17, 2021).

- [235] A. Hauschild *et al.*, « Dabrafenib in BRAF–mutated metastatic melanoma: a multicentre, open–label, phase 3 randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 380, n° 9839, p. 358-365, juill. 2012,
- [236] « RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild–type BRAF | Nature ». <https://www.nature.com/articles/nature08902> (consulté le juin 18, 2021).
- [237] « Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF–mutant melanoma: a multicentre, double–blind, phase 3 randomised controlled trial – ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673615608984> (consulté le juin 18, 2021).
- [238] « Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209913/> (consulté le juin 18, 2021).
- [239] « Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV – Synthèse – Ref : RECOMELASYNTH17 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Synthese> (consulté le juin 18, 2021).
- [240] R. Dummer *et al.*, « Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF–mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open–label, randomised phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 5, p. 603-615, mai 2018, doi: 10.1016/S1470–2045(18)30142–6.

- [241] L. B. Jilaveanu, S. A. Aziz, et H. M. Kluger, « Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? », *Clin. Dermatol.*, vol. 27, n° 6, p. 614-625, déc. 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.020.
- [242] L. T. Neitzel, C. D. Neitzel, K. L. Magee, et M. P. Malafa, « Angiogenesis correlates with metastasis in melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. 70-74, févr. 1999, doi: 10.1007/s10434-999-0070-z.
- [243] S. Négrier *et al.*, « Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO Texte court », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 132, n° 12, p. 79-85, déc. 2005, doi: 10.1016/S0151-9638(05)79609-5.
- [244] S. Bhatia, S. S. Tykodi, et J. A. Thompson, « Treatment of metastatic melanoma: an overview », *Oncol. Williston Park N*, vol. 23, n° 6, p. 488-496, mai 2009.
- [245] S. A. Rosenberg, J. C. Yang, et N. P. Restifo, « Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines », *Nat. Med.*, vol. 10, n° 9, p. 909-915, sept. 2004, doi: 10.1038/nm1100.
- [246] B. Guillot *et al.*, « French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 31, n° 4, p. 594-602, 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14064>.
- [247] « Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310460> (consulté le juin 02, 2021).

- [248] « Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial – ScienceDirect ».  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204516001418>  
(consulté le juin 02, 2021).
- [249] M. B. Faries *et al.*, « Completion Dissection or Observation for Sentinel–Node Metastasis in Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 23, p. 2211-2222, juin 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1613210.
- [250] « Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66 ».
- [251] « Korn EL, Liu P–Y, Lee SJ, Chapman J–AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta–analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression–free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527–34. ».
- [252] C. Robert *et al.*, « Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, n° 17, p. 1668-1674, juin 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.6270.
- [253] C. Robert *et al.*, « Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 4, p. 320-330, janv. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

- [254] A. Rotte, J. Y. Jin, et V. Lemaire, « Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 29, n° 1, p. 71-83, janv. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdx686.
- [255] « Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053300/> (consulté le juin 18, 2021).
- [256] « Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030> (consulté le juin 18, 2021).
- [257] « Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030> (consulté le juin 18, 2021).
- [258] « Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539> (consulté le juin 18, 2021).
- [259] E. M. Hersh *et al.*, « A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma », *Cancer*, vol. 116, n° 1, p. 155-163, janv. 2010, doi: 10.1002/cncr.24720.

- [260] J. M. Kirkwood, M. H. Strawderman, M. S. Ernstoff, T. J. Smith, E. C. Borden, et R. H. Blum, « Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 14, n° 1, p. 7-17, janv. 1996, doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7.
- [261] « Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682138/> (consulté le juin 02, 2021).
- [262] P. I. Haigh, L. A. DiFronzo, et D. R. McCready, « Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis », *Can. J. Surg. J. Can. Chir.*, vol. 46, n° 6, p. 419-426, déc. 2003.
- [263] U. Veronesi *et al.*, « Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm », *N. Engl. J. Med.*, vol. 318, n° 18, p. 1159-1162, mai 1988, doi: 10.1056/NEJM198805053181804.
- [264] J. M. Thomas *et al.*, « Excision margins in high-risk malignant melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, n° 8, p. 757-766, févr. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa030681.
- [265] S. Négrier *et al.*, « Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO Texte court », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 132, n° 12, p. 79-85, déc. 2005, doi: 10.1016/S0151-9638(05)79609-5.

- [266] « Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. Paris: Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM), 1995. ».
- [267] « John Libbey Eurotext – Bulletin du Cancer – Standards, Options et Recommandations (SOR) pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané ». [https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/standards\\_options\\_et\\_recommandations\\_sor\\_pour\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_des\\_patients\\_atteints\\_de\\_melanome\\_cutane\\_25661/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/standards_options_et_recommandations_sor_pour_la_prise_en_charge_des_patients_atteints_de_melanome_cutane_25661/article.phtml) (consulté le mai 28, 2021).
- [268] « Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, et al. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132. ».
- [269] « Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handi-side T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:1—37. ».
- [270] « Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma: Updated Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials | Dermatology | JAMA Surgery | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/400669> (consulté le mai 28, 2021).
- [271] K. Wheatley, J. S. Wilson, P. Gaunt, et J. R. Marsden, « Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 42, p. 73-81, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.10.013.
- [272] P. Gillgren *et al.*, « 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial », *The Lancet*, vol. 378, n° 9803, p. 1635-1642, nov. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.
- [273] M. B. Lens, M. Dawes, T. Goodacre, et J. A. Newton-Bishop, « Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Arch. Surg. Chic. III 1960*, vol. 137, n° 4, p. 458-461, avr.

2002, doi: 10.1001/archsurg.137.4.458.

- [274] N. Cascinelli, A. Morabito, M. Santinami, R. M. MacKie, et F. Belli, « Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 351, n° 9105, p. 793-796, mars 1998, doi: 10.1016/s0140-6736(97)08260-3.
- [275] J. H. Howard, J. J. Ozao-Choy, J. M. Hiles, M.-S. Sim, et M. B. Faries, « Prognostic Value of Multiple Draining Lymph Node Basins in Melanoma: A Matched-Pair Analysis Based on the John Wayne Cancer Institute Experience », *Front. Oncol.*, vol. 7, p. 172, 2017, doi: 10.3389/fonc.2017.00172.
- [276] R. Essner *et al.*, « Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, n° 5, p. 442-449, août 1999, doi: 10.1007/s10434-999-0442-4.
- [277] L. F. Glass *et al.*, « The Role of Selective Lymphadenectomy in the Management of Patients with Malignant Melanoma », *Dermatol. Surg.*, vol. 21, n° 11, p. 979-983, 1995, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00537.x>.

- [278] D. J. Dewar, B. Newell, M. A. Green, A. P. Topping, B. W. E. M. Powell, et M. G. Cook, « The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 16, p. 3345-3349, août 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.12.177.
- [279] « Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. *N Engl J Med* 2006;355:1307—17. »
- [280]. « Eve- Marie Neid- Bernard, sylvie Negrier. Traitement du mélanome disséminé. *La revue du praticien* 2004 ; 54: 1210- 1215. ».
- [281] A. B. Francken, E. Bastiaannet, et H. J. Hoekstra, « Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma », *Lancet Oncol.*, vol. 6, n° 8, p. 608-621, août 2005, doi: 10.1016/S1470-2045(05)70283-7.
- [282] M. Ilyas, C. M. Costello, N. Zhang, et A. Sharma, « The role of the ugly duckling sign in patient education », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 77, n° 6, p. 1088-1095, déc. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.152.
- [283] M. Janda, J. B. Lowe, M. Elwood, I. T. Ring, P. H. Youl, et J. F. Aitken, « Do centralised skin screening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)? », *Cancer Causes Control CCC*, vol. 17, n° 2, p. 161-168, mars 2006, doi: 10.1007/s10552-005-0419-y.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+0524601+ | +019111+ 8 +060X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/261

سنة 2021

## جراحة الميلاانوما:

تأثير تمديد رقعة الجراحة أثناء العمليات الجراحية الاستئصالية على معدل التكرار

(بصدد 49 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/07/16

من طرف

السيدة أزرقان بثينة

المزداة في 03 أكتوبر 1994 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### كلمات مفتاحية

جراحة الميلاانوما الاستئصالية - رقعة الجراحة - معدل التكرار - مؤشر برسلو

### اللجنة

السيد المريني عبد المجيد ..... الرئيس والمشرف

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد الإبراهيمي عبد الحليم .....

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

أعضاء

السيد الإدريسي محمد .....

أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل

السيدة حماس نوال .....

أستاذة مبرزة في التشريح الطبي