



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 101

**NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LE MÉLANOME
MÉTASTATIQUE. EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE
MÉDICALE À L'HMIM V**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame BOUFETAMA Romaissaa

Née le 31 Mars 1997 à Casablanca

Médecin Interne au CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : mélanome cutané métastatique, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI),
thérapies ciblées, chimiothérapie.

Membres du Jury :

Monsieur TANZ Rachid

Professeur en Oncologie Médicale

Monsieur MAHFOUD Tarik

Professeur en Oncologie Médicale

Madame ALAOUI SLIMANI khaoula

Professeur en Oncologie Médicale

Monsieur LAHKIM Mohamed

Professeur de Radiologie

Monsieur Bazine Amine

Professeur en oncologie-Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

*Enseignant militaire

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
 Ne Urologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-chirurgie
 Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad.**

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*

Ophtalmologie
 Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique

*Enseignant militaire

Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

*Enseignant militaire

Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie Directrice du Méd. Phar.
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation Dir. ERSSM
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

*Enseignant militaire

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. Khibri Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAoui Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHiri Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAoui Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire

DEDICACES

*Louange à Dieu Tout-Puissant de m'avoir permis de vivre ce
jour tant attendu*

À mon père : Abdelilah Boufetama

*Tu as toujours été l'exemple du père honnête , respectueux, je tiens à
honorer l'homme que tu es.*

Grâce à toi papa j'ai appris le sens de la responsabilité et du travail.

*Votre soutien a été une lumière tout au long de mon parcours. Je ne
peux exprimer l'amour, la gratitude et le respect que j'ai pour toi.*

*Rien dans ce monde ne vaut l'effort que vous avez consacré jour et
nuit à mon éducation et à mon bien-être.*

*Ce modeste travail est le fruit des sacrifices que tu as déployés pour
moi .*

*j'implore le Tout-Puissant de vous accorder une bonne santé et une
longue et heureuse vie.*

Je t'aime papa .

À ma mère : Fatima Zohra Emrani

Vous êtes la source de ma bienveillance et de ma détermination. Vos prières et vos bénédictions ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

J'espère que ce travail répondra à vos attentes !

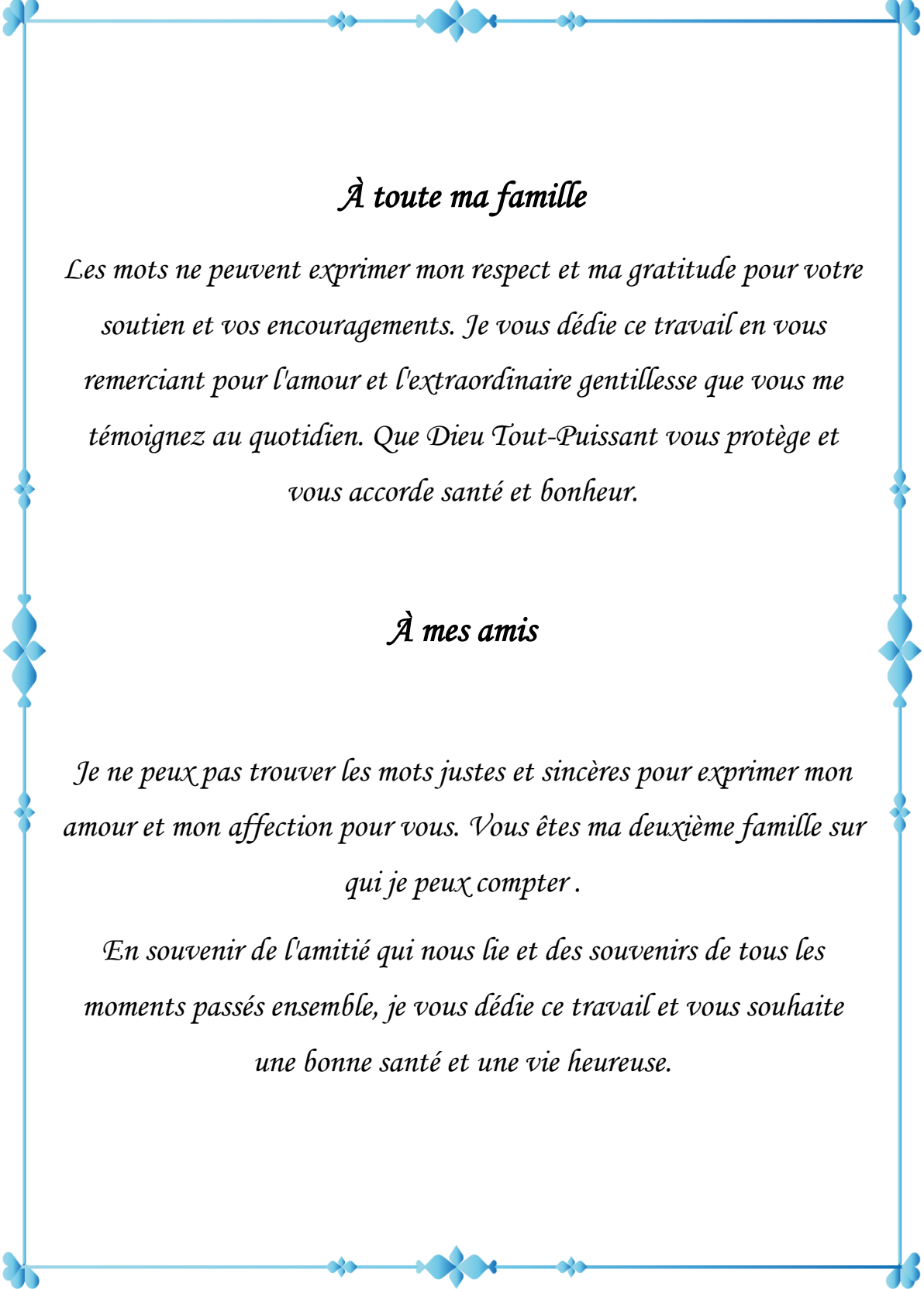
Que vous en soyez récompensées.

À mes chères sœurs Iness et Rania

Merci pour vos prières et votre soutien .

Aucun mot ne peut exprimer l'amour et le respect que j'ai pour vous.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitant bonheur, santé et réussite.



À toute ma famille

Les mots ne peuvent exprimer mon respect et ma gratitude pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en vous remerciant pour l'amour et l'extraordinaire gentillesse que vous me témoignez au quotidien. Que Dieu Tout-Puissant vous protège et vous accorde santé et bonheur.

À mes amis

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour exprimer mon amour et mon affection pour vous. Vous êtes ma deuxième famille sur qui je peux compter.

En souvenir de l'amitié qui nous lie et des souvenirs de tous les moments passés ensemble, je vous dédie ce travail et vous souhaite une bonne santé et une vie heureuse.

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du jury
Monsieur le professeur TANZ Rachid
Professeur en oncologie médicale
Chef du Service d'oncologie médicale A l'HMIMV-RABAT.

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en en tant
que président du jury. Merci encore pour l'intérêt que vous portez à ce
travail. Votre modestie et votre gentillesse n'ont rien d'égal que votre
compétence.*

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

PROFESSEUR Tarik Mahfoud

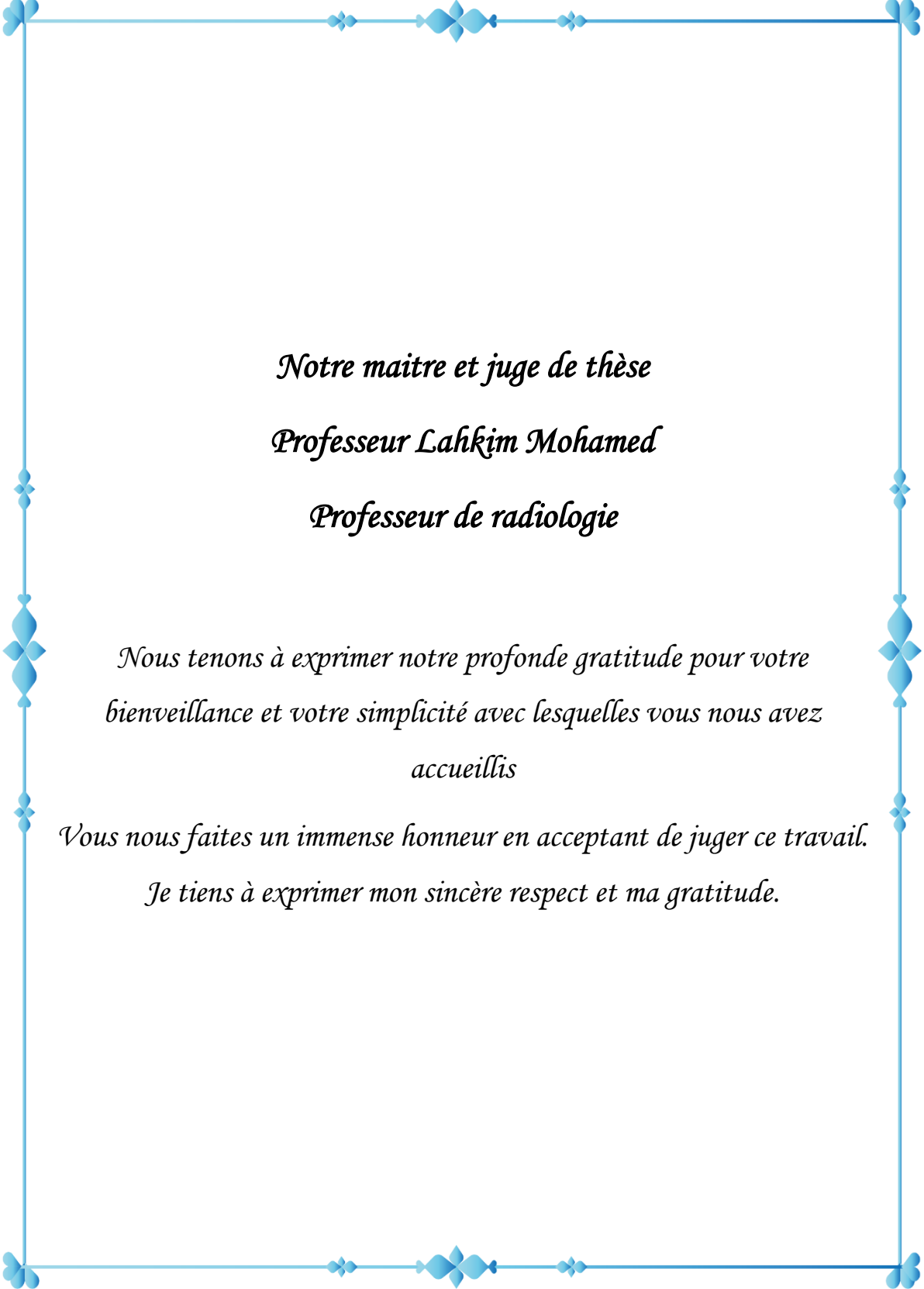
Professeur en oncologie médicale

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Votre patience, votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse sont grandement appréciés. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect

A notre maître et Juge de thèse
Professeur Alaoui Slimani Khaoula
Professeur en oncologie médicale

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

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à notre travail.
*Retrouvez ici nos témoignages de nos remerciements les plus profonds
et les plus sincères.*



Notre maitre et juge de thèse

Professeur Lahkim Mohamed

Professeur de radiologie

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre
bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez
accueillis*

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à exprimer mon sincère respect et ma gratitude.

À notre maitre et juge de thèse

Professeur Bazine Amine

Professeur en oncologie-radiothérapie

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger ce travail. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. cher maître, Veuillez accepter, dans ce travail notre estime et notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPc :	adénosine monophosphate cyclique
ACT :	L'approche de thérapie cellulaire adoptive
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
ALM :	Mélanome acro-lentigineux
BCNU :	Carmustine
CPA :	cellule présentatrice d'antigène
CMT :	la chimiothérapie
CTLA-4 :	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
DFS :	Disease-free survival
DoR :	Durée de la réponse
DTIC :	Dacarbazine
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
EBRT :	La radiothérapie externe
EFR :	Exploration fonctionnelle respiratoire
EI :	Effets indésirables
ES :	cellules souches
FDA :	food and drugs administration
HMIM :V	Hopital Militaire d'Instruction Mohammed 5
HTA :	hypertension artérielle
IFN :	Interferon
IC50 = :	The half maximal inhibitory concentration
ICIs :	inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
IFN :	interférons
IGRT :	La RT guidée par l'image
IHC :	Immunohistochimie
IMRT :	La RT à modulation d'intensité

IRAE :	divers effets indésirables d'origine immunitaire
IV; :	Injection intraveineuse
LM :	Lentigo Maligna
LDH :	La lactate déshydrogénase,
LVI :	invasion lymphovasculaire
MAPK :	la voie des mitogen activated protein kinases
MHC :	major histocompatibility complex
MIS :	mélanome in situ
MU :	mélanome ungueal
NCCN :	Clinical Practice Guidelines in Oncology
NE :	non estimable
NK :	cellules tueuses naturelles
NM :	melanoma nodulaire
ORR :	un taux de réponse global
PD :	progression tumorale (progression desase)
PD-L1:	programmed death ligand 1
PFS = SSP :	survie sans aggravation
P/C :	Paclitaxel/Carboplatine
RGP :	Phase de croissance horizontale
RC :	réponse complète
RO :	réponse tumorale objective
RP :	réponse partielle
RT :	radiothérapie
SD :	stabilisation tumorale
SG = OG:	survie globale
SNLB :	Une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle
SO :	sintigraphie osseuse
SSM :	Mélanome à extension superficielle

SSP :	survie sans progression
TC :	thérapies ciblées
TCR :	T cell receptor
TME :	microenvironnement tumoral
TNF - α :	facteur de nécrose tumorale
T-VEC :	Le Talimogène laherparepvec
VEGF :	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
XP :	xéroderma pigmentosum

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les différentes couches de la peau.....	3
Figure 2 : Les cinq couches de l'épiderme de l'intérieur vers l'extérieur.....	4
Figure 3 : les 2 couches du derme	5
Figure 4 : constitution de l'hypoderme	6
Figure 5 : les mélanocytes de la peau.....	8
Figure 6 : les mélanocytes cutanées et leur activation	9
Figure 7 : mélanocytes/ mélanine	10
Figure 8 : synthèse de l'eumélanine.....	11
Figure 9 : synthèse de la phaeomélanine.....	11
Figure 10 : la diversité de la pigmentation de la peau.....	12
Figure 11 : La pénétration des UVB et UVA dans la peau	13
Figure 12 : le rôle des UVA dans la mélanogenèse	14
Figure 13 : Développement du mélanome	16
Figure 14 : progression du mélanome selon le modèle de Clarck	17
Figure 15 : les différentes étapes de progression de mélanome	18
Figure 16 : Classification histologique et événements cellulaires et moléculaires	20
Figure 17 : résumé des principales voies de signalisation d'intérêt thérapeutique dans le mélanome	22
Figure 18 : Principaux mécanismes moléculaires de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK	23
Figure 19 : résumé de la transformation maligne des mélanocytes	23
Figure 20 : nombre des patients en fonction de l'âge	26
Figure 21 : degré d'exposition solaire en pourcentage	27
Figure 22 : les antécédents des patients (en pourcentage)	28
Figure 23 : l'état général des patients selon l'OMS	29
Figure 24 : le site de la localisation de la tumeur chez les patients.....	30
Figure 25 : mélanome cutané (différents stades)	36
Figure 26 : Le nævus mélanocytaire	41

Figure 27 : xéoderma pigmentosum	43
Figure 28 : xeroderma pigmentosum au niveau des mains	43
Figure 29 : les mélanomes à propagation superficielle, d'abondants mélanocytes uniques sont présents dans l'épiderme.....	49
Figure 30 : les voies de signalisation du mélanome	50
Figure 31 : règle ABCDE du mélanome	55
Figure 32 : Indice de Breslow	55
Figure 33 : signe de vilain petit canard	56
Figure 34 : Aspect clinique et dermoscopique de 2 mélanomes associés à des nævus.....	57
Figure 35 : mise en évidence d'un mélanome au dermatoscope.....	58
Figure 36 : technique de biopsie percutanée	60
Figure 37 : biopsie exérèse du mélanome	61
Figure 38 : mélanome a extension superficielle	64
Figure 39 : mélanome de Dubreuilh.....	65
Figure 40 : mélanome lentigineux acral des extrémités.....	66
Figure 41 : mélanome nodulaire.....	67
Figure 42 : mélanome muqueux.....	68
Figure 43 : mélanome unguéal	69
Figure 44 : mélanome achromique.....	70
Figure 45 : nævus pigmentaire	72
Figure 46 : kératose séborrhéique	74
Figure 47 : histiocytofibrome	75
Figure 48 : angiome thrombosé.....	76
Figure 49 : carcinome basocellulaire	77
Figure 50 : Scanner abdominopelvien après injection de produit de contraste iodé.....	79
Figure 51 : IRM cérébrale en séquence T1 :	81
Figure 52 : Métastase du lobe pulmonaire supérieur droit (patient en procubitus) :	82
Figure 53 : IRM en séquence T2 :.....	83
Figure 54 : échographie d'une adénopathie axillaire métastatique	84
Figure 55 : Biopsie guidée sous échographie d'une adénopathie inguinale métastatique d'un	

mélanome cutané de la jambe.	84
Figure 56 : recherche de métastases locorégionales.....	88
Figure 57 : Indice de Breslow	93
Figure 58 : Indice de Clark.....	94
Figure 59 : Mélanome nodulaire achromique ulcéré de localisation palmaire.	95
Figure 60 : mélanome ulcéré	95
Figure 61 : métastases en transit du mélanome.....	97
Figure 62 : schéma de la voie de signalisation des MAP kinases cellulaires RAS-RAF-MEK-ERK avec RAF muté V600 et les sites d'action correspondants des inhibiteurs de kinases.	103
Figure 63 : Mélanome et immunothérapie.	116
Figure 64 : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.....	119
Figure 65 : Activation des cellules T par les anti-CTLA4 et les anti-PD1	122
Figure 66 : (ABC) Mécanismes des ICP immunitaire pour la reconnaissance des cellules cancéreuses	124
Figure 67 : l'étude Keynote 006 de la phase III	127
Figure 68 : Courbes de KaplanMeier	128
Figure 69 : l'étude ChekMate 066 comparant le Nivolumab a la chimiothérapie.....	132
Figure 70 : les résultats de survie globale de Nivolumab	133
Figure 71 : Checkmate 066 ; NIVOLUMAB vs Dacarbazine: survie sans progression.....	134
Figure 72 : CheckMate 067 : Suivi à long terme de Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab vs Ipilimumab	136
Figure 73 : ChekMate 067 ; suivi sur 6,5 ans : PFS.....	137
Figure 74 : ChekMate 067 ; suivi sur 6,5 ans : OS	138
Figure 75 : Courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de la OS	140
Figure 76 : Toxicité des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : présentation et investigations.....	144
Figure 77 : une excision large du mélanome.....	152
Figure 78 : indications du NCCN pour le traitement du mélanome métastatique	156
Figure 79 : les directives du NCCN pour le traitement du mélanome métastatique	156

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les signes fonctionnels constatés chez les patients.....	29
Tableau 2 : les effets indésirables du pembrolizumab selon leur grade.....	35
Tableau 3 : les effets indésirables de la chimiothérapie selon leur grade	35
Tableau 4 : les différents phototypes de peau selon la classification de fitzpatrick.....	39
Tableau 5 : Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype.....	39
Tableau 6 : formes cliniques du nævus pigmentaires et leur prise en charge	73
Tableau 7 : Classification par stade du mélanome cutané selon l'AJCC -8e édition	89
Tableau 8 : Suite stade du mélanome selon la -8e édition AJCC	90
Tableau 9 : Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables	114
Tableau 10 : les paramètres pharmacologiques essentiels des thérapies ciblées contre les protéines B-raf et Mek1/2	115
Tableau 11 : Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans le mélanome avancé en première intention.....	123
Tableau 12 : La toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans le mélanome avancé.....	142
Tableau 13 : les effets indésirables des nouvelles thérapeutiques dans le traitement du mélanome métastatique : types et fréquence.....	146
Tableau 14 : les marges d'excision	151

SOMMAIRE

Introduction Générale.....	1
I. Rappel :	3
1. Anatomie de la peau	3
1.1. l'épiderme :	4
1.2. Le derme :.....	5
1.3. l'hypoderme :	6
2. les fonctions de la peau :.....	7
3. physiopathologie du mélanome :	7
3.1. Développement normal des cellules mélanocytaires :	7
3.1.1. La mélanocytogenèse :	9
3.1.2. Mélanogenèse :.....	10
3.1.2.1 les principaux types de mélanine :	10
3.1.2.2 Rôle physiologique des mélanines:.....	12
3.1.2.3 Régulation de la mélanogenèse :	14
3.1.2.3.1 contrôle génétique :	14
3.1.2.3.2 Rayonnements ultraviolets :	14
3.1.2.3.3 autres facteurs :	15
3.2. physiopathologie cellulaire++	15
3.2.1. les cellules souches cancéreuses :.....	19
3.2.2. les classes moléculaires :	19
II. Matériel et méthodes :	24
1. type de l'étude :	24
2. Population de l'étude :	24
2.1. Critères d'inclusion :	24
2.2. Critères d'exclusion :	24
2.3. Source des données:	24
III. Résultats :	25

1. Épidémiologie :.....	25
2. Données cliniques :.....	28
2.1. Signes généraux :	28
2.2. Signes fonctionnels :	29
2.3. Score OMS (ECOG) :	29
2.4. La localisation des lésions primitives :	30
3. Diagnostic :.....	31
3.1. Biopsie :.....	31
3.2. Biologie :.....	31
4. Anatomopathologie :.....	31
5. Bilan d'extension :.....	32
6. Traitement :.....	32
6.1. Traitement médical :.....	32
6.2. Traitement chirurgical :.....	33
6.3. La radiothérapie :	33
6.4. Soins de support :.....	33
7. Résultats :.....	33
7.1. Efficacité :	33
7.1.1. Immunothérapie : Pembrolizumab	33
7.1.2. La chimiothérapie :.....	34
7.2. Toxicité :	35
7.2.1. Immunothérapie : Pembrolizumab : 22 patients (18+4).....	35
7.2.2. Chimiothérapie :	35
IV. Discussion :.....	36
1. Épidémiologie :.....	36
1.1. Épidémiologie descriptive :.....	37
1.2. Épidémiologie analytique :.....	38
1.2.1. Facteurs intrinsèques :	38
1.2.1.1 âge et sexe :.....	38
1.2.1.2 Prédisposition Phénotypique :.....	39

1.2.1.3 Phénotype naevique:	40
1.2.1.4 Histoire personnelle et familiale (prédisposition génétique)	42
1.2.1.5 Antécédents médicaux :	42
1.2.1.6 Xerodema pigmentosum : (par défaut de réparation de l'ADN)	43
1.2.2. Facteurs extrinsèques et comportementaux :	44
1.2.2.1 Exposition au soleil : ++++	44
1.2.2.2 Bronzage artificiel : +++	45
1.2.2.3 Profession :	45
1.2.2.4 autres	46
2. anatomopathologie :	46
2.1. Macroscopie :	46
2.2. Microscopie (histologie) :	47
2.3. Immunohistochimie :	50
2.4. Biologie moléculaire :	50
3. diagnostic :	54
3.1. Diagnostic positif :	54
3.1.1. diagnostic clinique : examen clinique	54
3.1.1.1 l'examen a l'œil nu :	54
3.1.1.2 évaluation dermatoscopique :	57
3.1.1.3 Examen clique général :	58
3.1.1.3.1 signes généraux :	58
3.1.1.3.2 signes fonctionnels :	59
3.1.2. Gestes diagnostiques :	59
3.1.3. diagnostic histologique :	62
3.1.4. biologie moléculaire pour le diagnostic et le pronostic du mélanome cutané :	62
3.2. types cliniques du mélanome :	63
3.2.1. Mélanome à extension superficielle (SSM):	63
3.2.2. Mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM)/ Lentigo Maligna (LM) :	64
3.2.3. Mélanome lentigineux acral des extrémités (ALM):	65

3.2.4. Mélanome nodulaire (NM):.....	66
3.2.5. Formes cliniques particulières :.....	67
3.2.5.1 Mélanomes des muqueuses :.....	67
3.2.5.2 Le mélanome unguéal :.....	68
3.2.5.3 Mélanome achromique :	69
3.2.5.4 mélanome de l'enfant :.....	70
4. Diagnostic différentiel :	72
4.1. tumeurs mélanocytaires bénignes :	72
4.2. Tumeurs non melanocytaires : (2).....	74
4.3. carcinome basocellulaire pigmenté :.....	76
5. Bilan d'extension :	77
5.1. Bilan pré-thérapeutique de l'hôte :.....	77
5.2. bilan de la maladie :	78
5.3. Classification TNM :.....	86
6. Les facteurs pronostiques.....	91
6.1. Classification TNM :.....	91
6.2. Critères cliniques du pronostic :.....	91
6.3. Facteurs biologiques :.....	91
6.4. facteurs pronostiques histopathologiques :	91
6.4.1. Indice de Breslow : +++	92
6.4.2. Niveau d'invasion de Clark :.....	93
6.4.3. l'ulcération : ++	95
6.4.4. Microsatellites :	96
6.4.5. Lésions en transit :.....	96
6.4.6. invasion lymphovasculaire (LVI) :.....	97
6.4.7. La régression tumorale :	98
6.4.8. La nécrose :.....	98
6.4.9. Technique du ganglion sentinelle :.....	98
7. Traitement:	99
7.1. Buts :	99

7.2. Moyens :.....	99
7.2.1. Traitement médical : +++	99
7.2.1.1 La chimiothérapie :	99
7.2.1.1.1 Dacarbazine (Déticène®).....	99
7.2.1.1.2 Témzolomide (Témodal®).....	100
7.2.1.1.4 Autres :	101
7.2.1.2 Thérapies ciblées (TC) ++:	102
7.2.1.2.1 Les anti RAF : ++.....	103
□ Dabrafenib :	103
□ Vemurafenib :	105
□ Encorafenib :	107
7.2.1.2.2 Les anti MEK :	107
□ Trametinib :	107
□ cobimetinib :	108
□ binimétinib :	108
7.2.1.2.3 association anti-BRAF / anti-MEK : ++++	109
□ dabrafenib/trametinib:	109
□ vemurafenib/cobimétinib :	111
□ encorafenib/binimetinib :	112
7.2.1.3 Immunothérapie +++ :	115
7.2.1.3.1 les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire : ++	117
a. définition	117
b. Mécanismes :	117
c. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire anti CTLA-4 :	124
d. Inhibiteurs de point de contrôle anti-PD-1 : +++	125
i. Pembrolizumab (KEYTRUDA®)++++	126
ii. nivolumab :	131
e. La thérapie combinée ipilimumab/nivolumab :	135
f. L' association Anti-PD1 + TC : Atezolizumab + Vemurafenib/ Cobimetenib :	139

g. La toxicité des ICI :.....	141
i. Association entre la toxicité et l'efficacité :	143
ii. Gestion de la toxicité.....	145
7.2.1.3.2 Autres immunothérapie :.....	147
a. Le Talimogène laherparepvec (T-VEC) :.....	147
b. L'immunothérapie adoptive :.....	147
c. Vaccins anti-mélanome :	148
7.2.2. La radiothérapie :.....	149
7.2.3. Traitement chirurgical:	151
7.2.3.1 chirurgie curative :	151
7.2.3.2 Chirurgie palliative :	153
7.2.4. soins de support	154
7.2.4.1 La prise en charge de la douleur :	154
7.2.4.2 La prise en charge diététique :	154
7.2.4.3 Le soutien psychologique :	155
7.2.4.4 La prise en charge familiale, sociale et professionnelle	155
7.3. Indications :.....	156
Conclusion.....	157
Résumés.....	160
Références	164

INTRODUCTION GENERALE

Le mélanome cutané est la forme la plus redoutable du cancer de la peau. De par sa fréquence, son coût et sa mortalité, elle représente un véritable problème de santé publique qui n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies.

Environ 650 000 personnes dans le monde ont un mélanome cutané. Bien qu'il représente encore moins de 10% de toutes les tumeurs malignes de la peau, il est de loin le plus mortel étant responsable de 75% des décès liés aux cancers cutanés.

On reconnaît comme facteur de risque principal **les expositions solaires** excessives, plus particulièrement les coups de soleil reçus pendant le jeune âge .

Au cours de la dernière décennie, des avancées majeures ont été réalisées dans la compréhension du mélanome. De nouveaux gènes de prédisposition et des mutations ont été signalés ; tels que la **mutation BRAF et MEK** qui ont été directement traduits dans la prise en charge thérapeutique

Jusqu'à présent, il existait peu de solutions pour traiter le mélanome métastatique reposant essentiellement sur la chimiothérapie palliative . Cependant, les progrès récents des **approches thérapeutiques immunitaires et ciblées** ont conduit à des avancées spectaculaires dans sa prise en charge, permettant d'améliorer le pronostic ainsi que la survie des patients.

L'objectif du présent travail est de mettre le point sur le mélanome cutané métastatique , et de mettre en évidence l'apport du traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire notamment le Pembrolizumab dans sa prise en charge .

I. Rappel :

1. Anatomie de la peau :[3]

La peau est le plus grand organe du corps dont la particularité est le changement de structure selon la localisation.

Elle est constituée de 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure1)

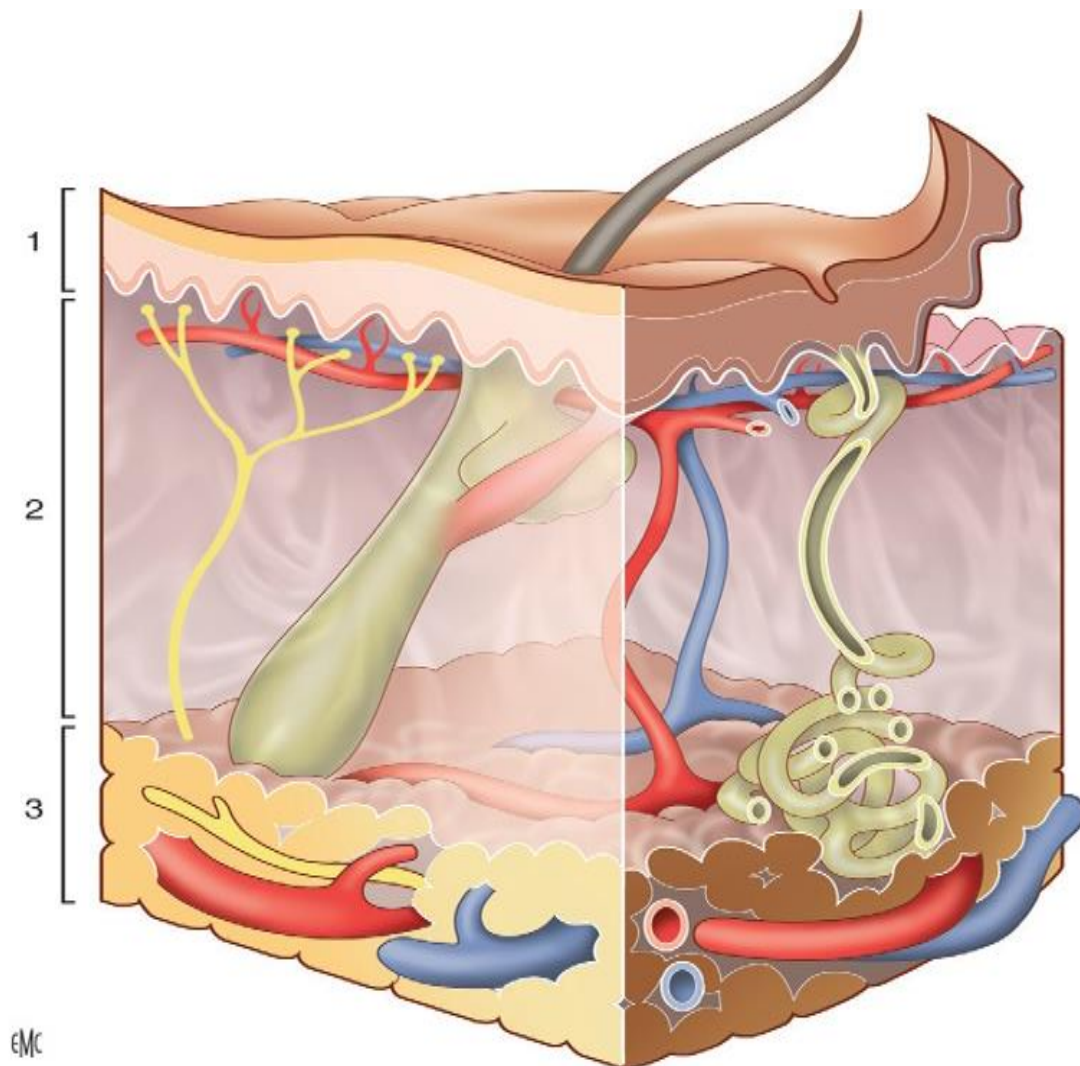


Figure 1 : les différentes couches de la peau [4]

1.1. l'épiderme :

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié de 0,1 à 0,2 mm de diamètre qui se régénère en permanence et qui est en contact direct avec le milieu extérieur. Il est recouvert d'une couche de protéine appelée kératine. Il est produit par les cellules de la couche granuleuse ce qui le rend imperméable.

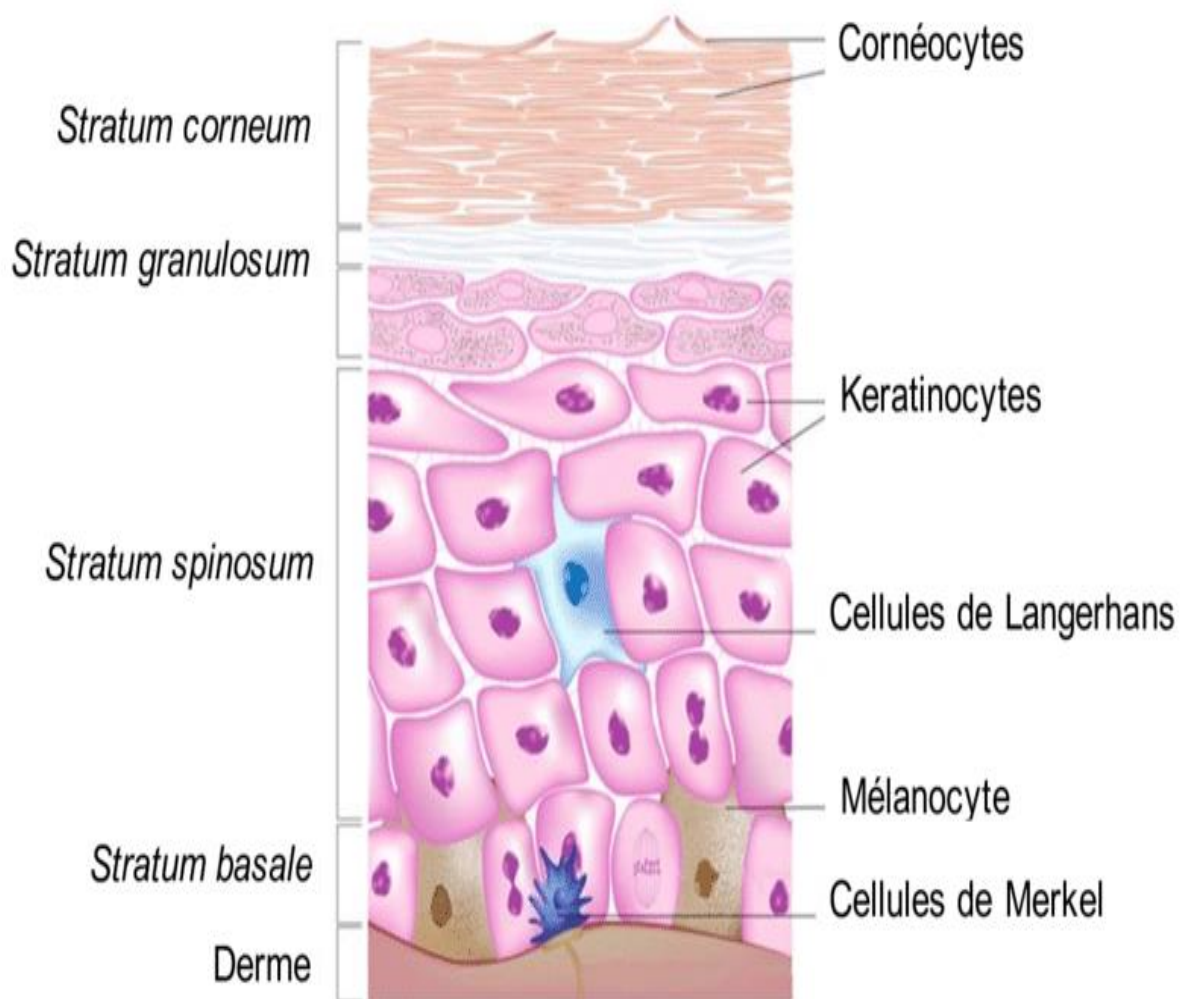


Figure 2 : Les cinq couches de l'épiderme de l'intérieur vers l'extérieur : [5]

- 1- Couche basale : Site de mitose asymétrique. En fait, les cellules souches donnent naissance à des cellules filles qui migrent pour permettre à d'autres couches de cellules de se régénérer en 21 à 28 jours. Il est attaché à la membrane basale qui sépare le derme et l'épiderme.
- 2- Stratum spinosum : Les cellules de la couche basale sont transformées en kératinocytes polyédriques qui sécrètent des filaments intermédiaires de cytokératine.
- 3- Couche granuleuse : Les kératinocytes s'aplatissent progressivement, perdent leur noyau et meurent. Les trois couches superficielles ne sont constituées que de cellules mortes.
- 4- La couche claire : les cellules sont claires et leur noyau a été remplacé par une vacuole
- 5- Stratum corneum : Les cellules ici sont appelées cornéocytes et finiront par se détacher.

1.2. Le derme :

C'est un enchevêtrement de collagène et de fibres élastiques au sein d'une substance basale (protéoglycane) contenant plusieurs fibroblastes qui composent la matrice extracellulaire (MEC).

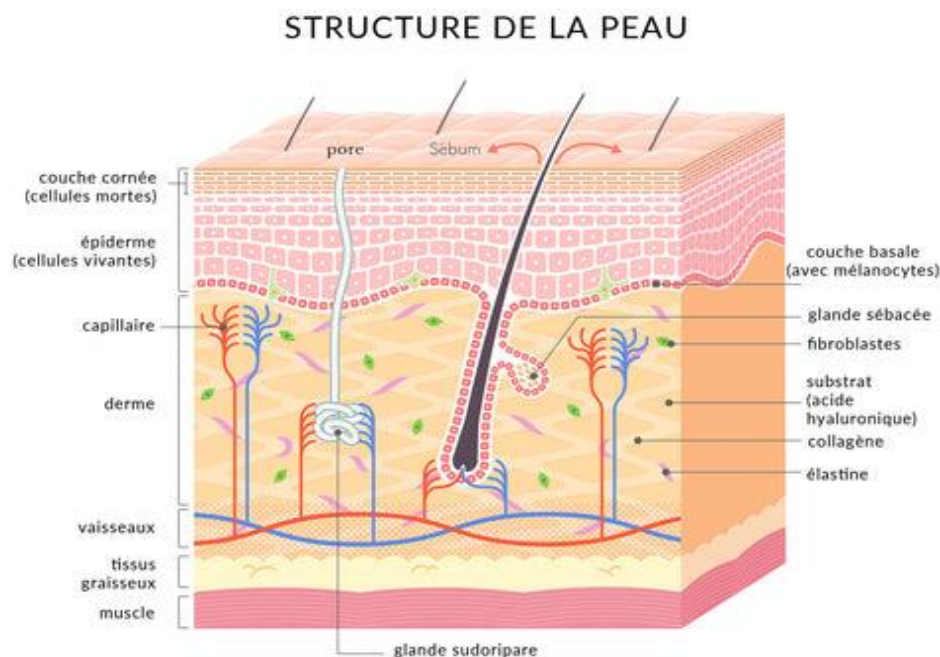


Figure 3 : les 2 couches du derme [6]

- a. Le derme papillaire : se trouve sous l'épiderme et est accolé à la membrane basale. On y retrouve des artérioles, des veinules, des vaisseaux lymphatiques et des terminaisons nerveuses.
- b. Le derme réticulaire est une couche plus épaisse et plus dense. Il est composé de fibres de collagène et d'élastine qui forment la résistance de la peau aux forces mécaniques .

1.3. l'hypoderme :

- Constitution :
 - Lobules graisseux
 - Trames fibreuses
- Fonction :
 - zone de transition
 - Zone de glissement

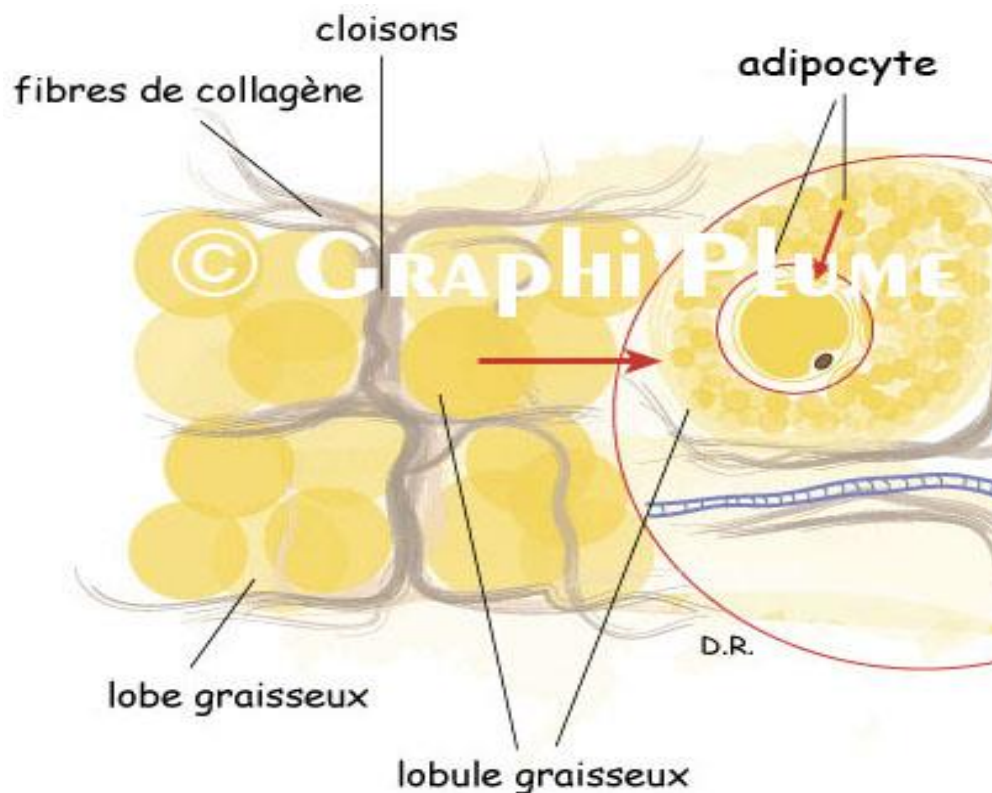


Figure 4 : constitution de l'hypoderme[7]

2. les fonctions de la peau : [8]

- a- Une Barrière contre les pertes hydriques et caloriques
- b- La protection contre les Ultraviolets (UV), les agressions ;chimique, thermique et mécanique .
- c- La thermorégulation elle assurent l'homéostasie de la température corporelle
- d- La sensibilité : Contient plusieurs récepteurs pour le toucher, la pression, la douleur et la température.
- e- Un rôle métabolique : La synthèse de la vitamine D3 sous l'action de la lumière UV
- f- Un rôle esthétique.

3. physiopathologie du mélanome :[9]

3.1. Développement normal des cellules mélanocytaires :

Les mélanocytes sont des cellules pigmentaires avec des dendrites, on les retrouve dans la peau , mais aussi dans certains organes sensoriels comme la rétine et l'oreille interne, ainsi que le système nerveux central.

Dans la peau, ces cellules se trouvent dans la couche basale de l'épiderme et dans le bulbe pileux , les mélanocytes sont des cellules spécialisées dans la production de la mélanine ; une substance pigmentaire foncée qui a un rôle de protection contre les dommages cutanés comme les rayons UV lors d'une exposition au soleil. La mélanine s'accumule dans des vésicules appelées mélanosomes et elle est transférée aux kératinocytes par des structures dendritiques. Les kératinocytes distribuent ces vésicules vers les zones exposées au soleil pour protéger l'ADN des cellules épidermiques des effets mutagènes de la lumière ultraviolette .

MELANOCYTE

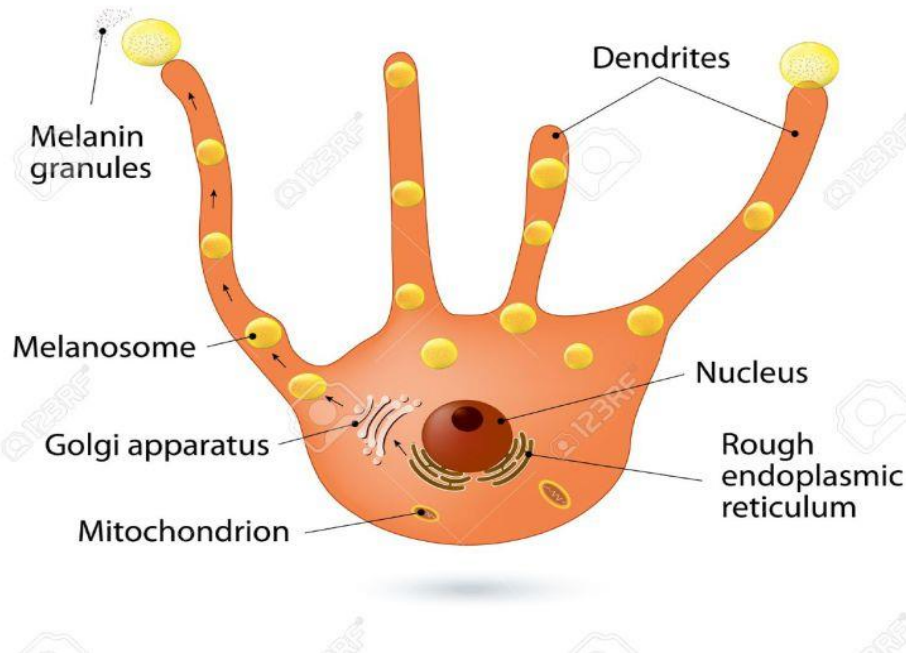


Figure 5 : les mélanocytes de la peau [10]

durant la vie embryonnaire ; ces cellules migrent de la crête neurale vers différentes régions terminales, puis prolifèrent et se différencient en mélanocytes, acquérant la capacité de synthétiser et de distribuer un pigment spécifique, la mélanine.

La synthèse de la mélanine implique une série de réactions enzymatiques et se déroule dans les mélanosomes, organites spécialisés des mélanocytes.

Au cours de cette synthèse, les mélanosomes sont transportés vers les extrémités dendritiques des mélanocytes puis transférés vers les kératinocytes, où la dégradation se poursuit.

La pigmentation de la mélanine est déterminée génétiquement.

Elle peut être modulée non seulement par la lumière UV, mais aussi par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques, etc.).

3.1.1. La mélanocytogenèse : [1]

Les cellules progénitrices des mélanocytes sont des mélanoblastes, des cellules qui proviennent de la crête neurale.

Ces précurseurs sortent de la crête neurale par leur partie postérieure et migrent vers la « zone d'attente » située en arrière sur le dos des somites en formation.

Les mélanoblastes migrent le long de la voie dorsolatérale entre l'ectoderme et le myotome dermique.

Dès la 8ème semaine de l'embryon humain, elles envahissent et prolifèrent dans le mésoderme épidermique, colonisant l'épiderme et les follicules pileux.

Ils se différencient ensuite rapidement en mélanocytes matures, avec un allongement cytoplasmique appelé dendrites mélanocytaires et une initiation de la synthèse de mélanine. (figure 6)

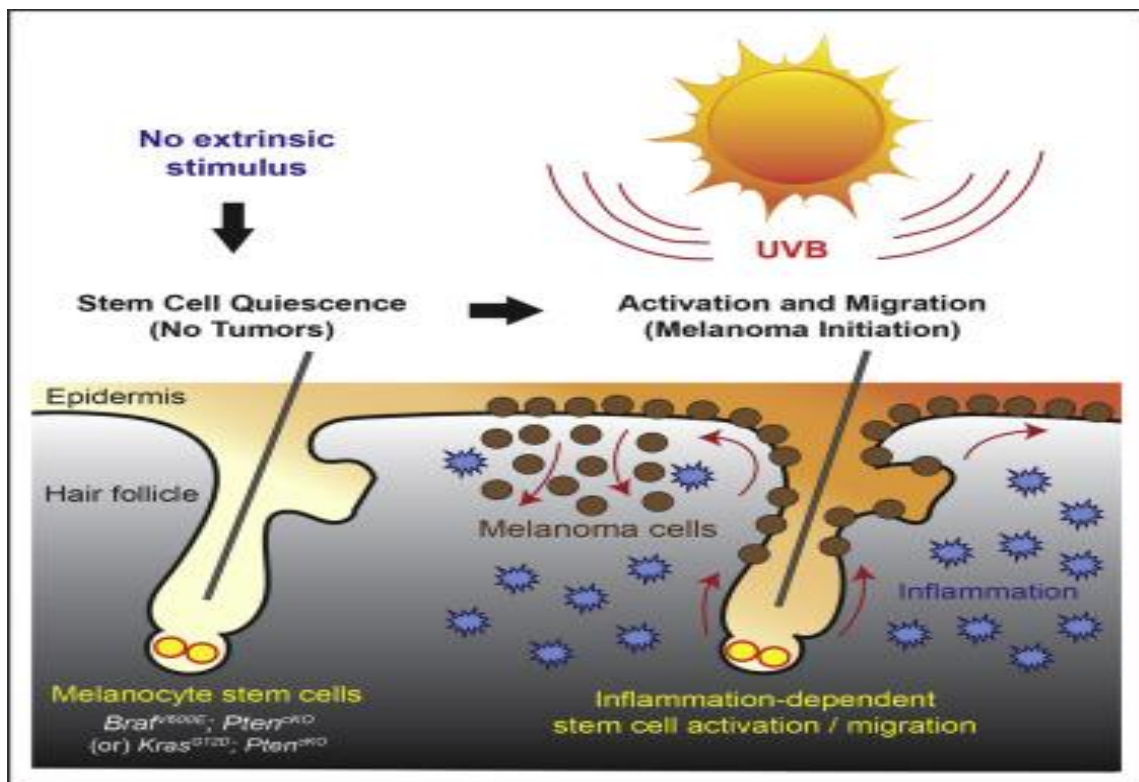


Figure 6 : les mélanocytes cutanées et leur activation[11]

3.1.2. Mélanogenèse :

3.1.2.1 les principaux types de mélanine : [1]

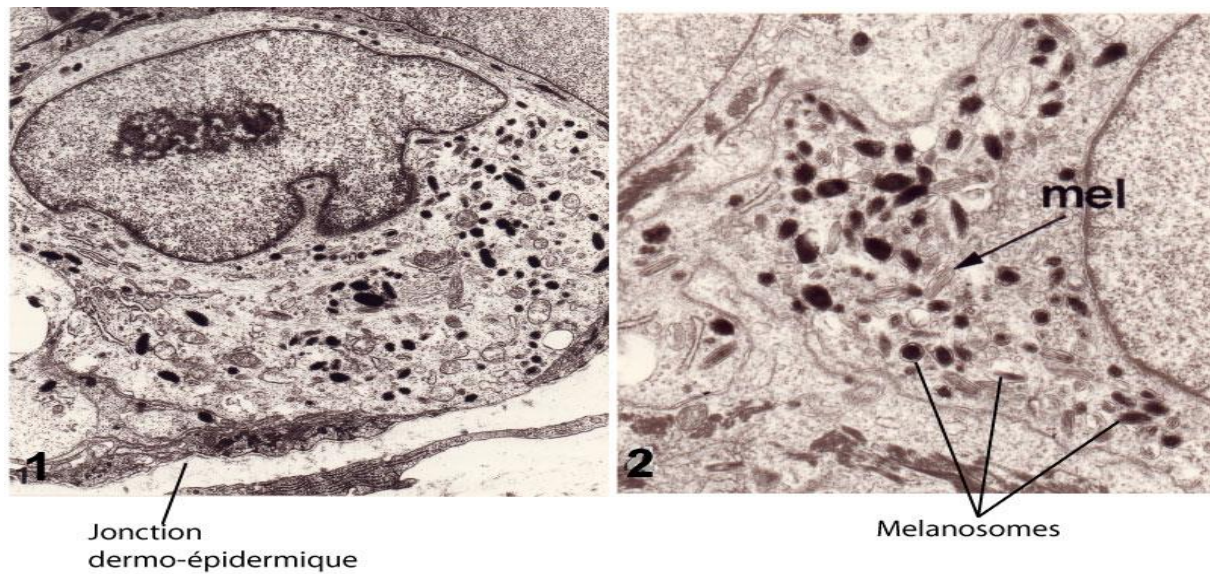


Figure 7 : mélanocytes/ mélanine :[12]

La mélanine est un polymère ; Il s'agit d'un ensemble de molécules étroitement apparentées qui présentent différents degrés de polymérisation et d'oxydation.

Bien que la couleur du pigment et sa solubilité dans les solvants ne soient pas précisées, ces propriétés physico-chimiques permettent de classer les mélanines en deux grands types : l'eumélanine et la phéomélanine.

- L'eumélanine est une mélanine de haut poids moléculaire qui est brune ou noire et insoluble dans la plupart des solvants.

Sa couleur noire ou foncée provient de structures cycliques qui piègent la lumière.

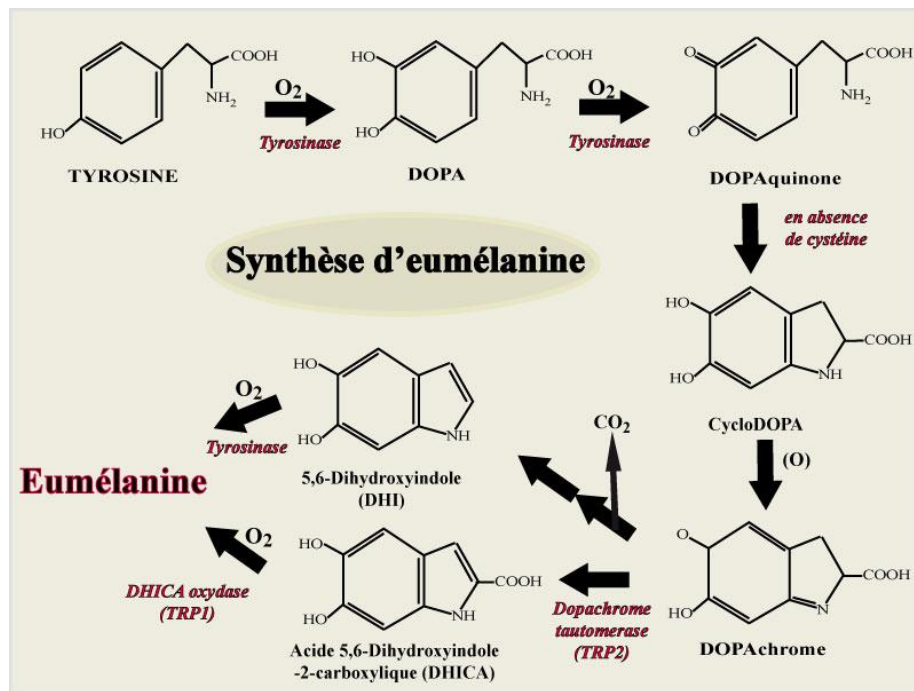


Figure 8 : synthèse de l'eumélanine [12]

- La phaeomélanine est une mélanine de coloration jaune orangé, soluble dans les bases, avec des teneurs élevées en azote et en soufre.

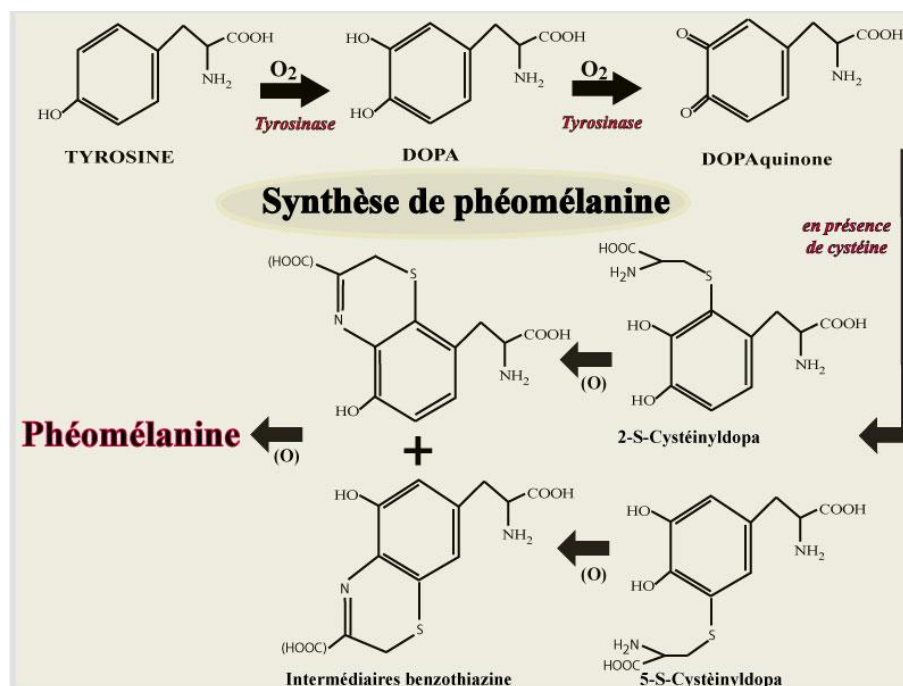


Figure 9 : synthèse de la phaeomélanine [12]

- Mélanine « mixte » : La classification biochimique de la mélanine en deux types différents est schématique.

NB : Il a été démontré que la copolymérisation impliquant des monomères d'eumélanine et de phéomélanine se produit in vivo, entraînant divers degrés de mélange des deux pigments.

3.1.2.2 Rôle physiologique des mélanines: [13]

- Pigmentation naturelle de la peau, des cheveux et des poils.
- Pigmentation facultative ou bronzage.



Figure 10 : la diversité de la pigmentation de la peau[14]

- Photo-protection.
- Les mélanocytes peuvent être activement impliqués dans les processus immunitaires cutanés.
- Les mélanocytes pourraient avoir des fonctions protectrices contre les effets nocifs des agents toxiques comme les agents chimiques et pharmacologiques qui s'accumulent dans les tissus contenant de la mélanine.

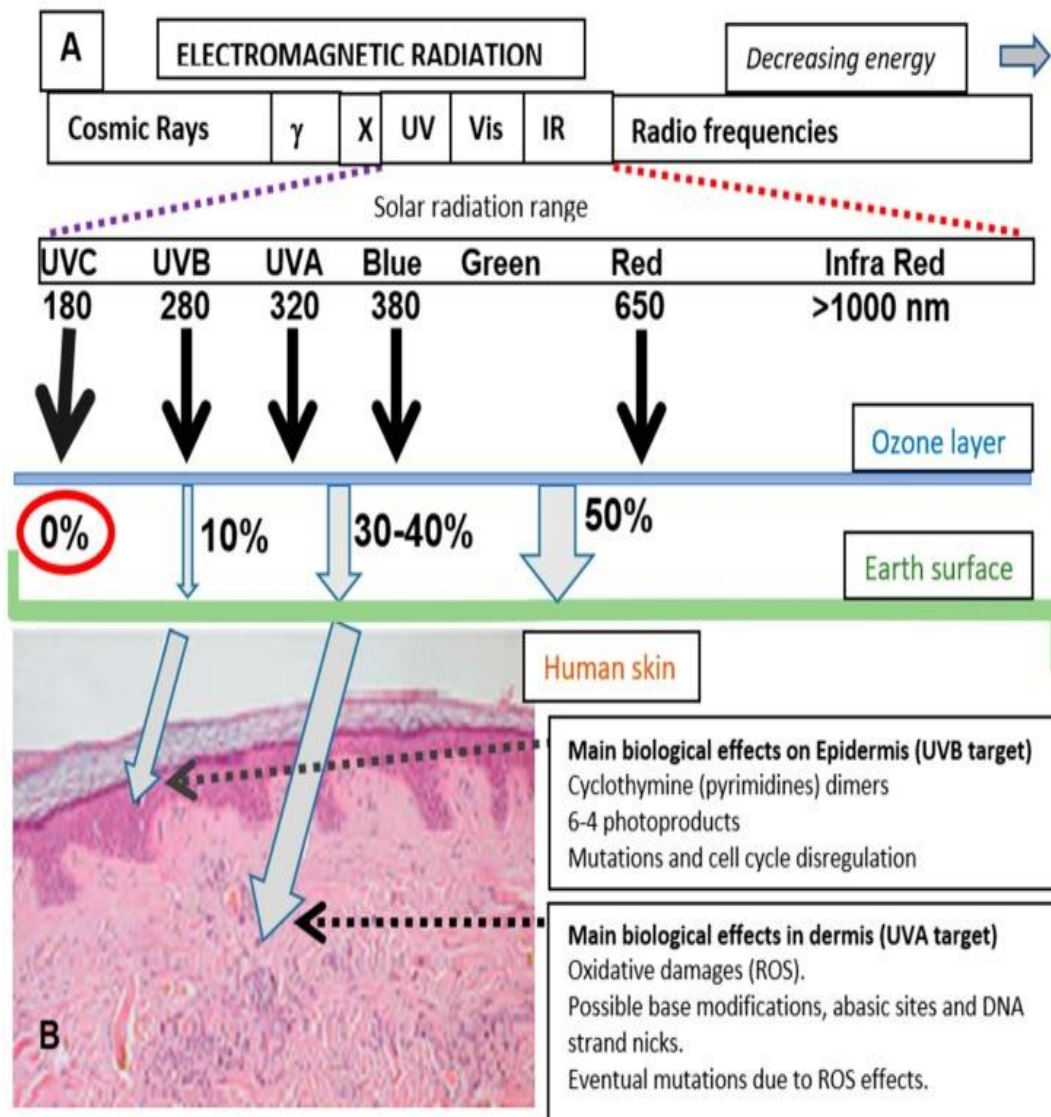


Figure 11 : La pénétration des UVB et UVA dans la peau[15]

3.1.2.3 Régulation de la mélanogenèse : [1]

Le début du développement du mélanome cutané est associé à plusieurs facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

3.1.2.3.1 contrôle génétique :

L'étude des effets des dermatoses génétiques hypo-pigmentaires humaines et des mutations chez la souris sur la couleur du pelage a permis d'identifier un grand nombre de gènes impliqués dans les processus de pigmentation de la peau.

Les facteurs génétiques comprennent des mutations du gène MC1R (récepteur de la mélanocortine-1), qui détermine la couleur de la peau et peut être associé à une peau claire (phototype à faible indice de réfraction), ou CDKN2A (cycline-dépendante, y compris les mutations du gène inhibiteur de la kinase sexuelle 2A). (ou p16) Origine possible d'un très grand nombre de grains de beauté.

3.1.2.3.2 Rayonnements ultraviolets :

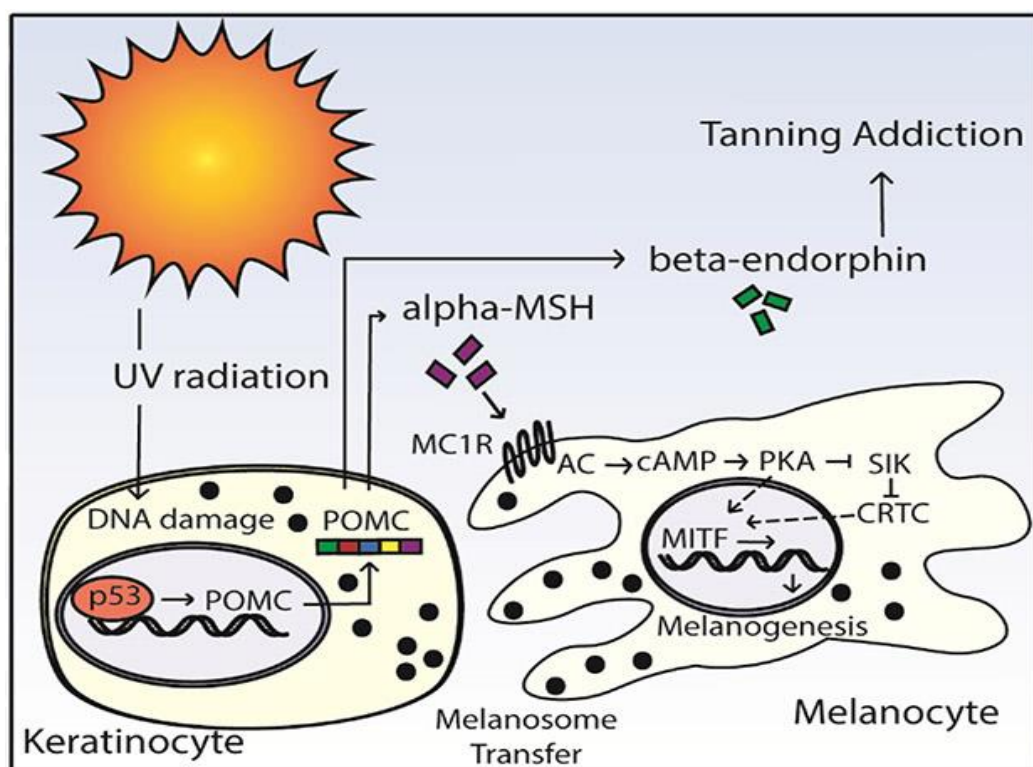


Figure 12 : le rôle des UVA dans la mélanogenèse [16]

In vivo, les rayonnements UVA et UVB du soleil sont les principaux stimulateurs de la mélanogénèse.

Ils induisent également une augmentation du nombre de dendrites et de mélanocytes.

Ils peuvent agir directement ou indirectement sur les mélanocytes en induisant la sécrétion de facteurs paracrines et autocrines par les mélanocytes et les kératinocytes.

- **Effets directs des UV :**

L'irradiation UVB des cultures de mélanocytes a conduit à une néosynthèse de mélanine, démontrant que les UV agissent directement sur les mélanocytes.

On pense qu'un mécanisme moléculaire clé impliqué est l'endommagement de l'acide désoxyribonucléique (ADN) induit par le rayonnement UV.

- **Effets indirects des UV :**

Le milieu de kératinocytes conditionné stimule la croissance des mélanocytes en culture et la synthèse de mélanine. Ces effets ont été renforcés lorsque les kératinocytes ont été pré-irradiés avec de la lumière UV, ce qui suggère que les substances sécrétées par les kératinocytes jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation des mélanocytes. Ainsi, de nombreux facteurs kératinocytaires activant la mélanogénèse ont été identifiés et leur sécrétion est augmentée par la lumière UV.

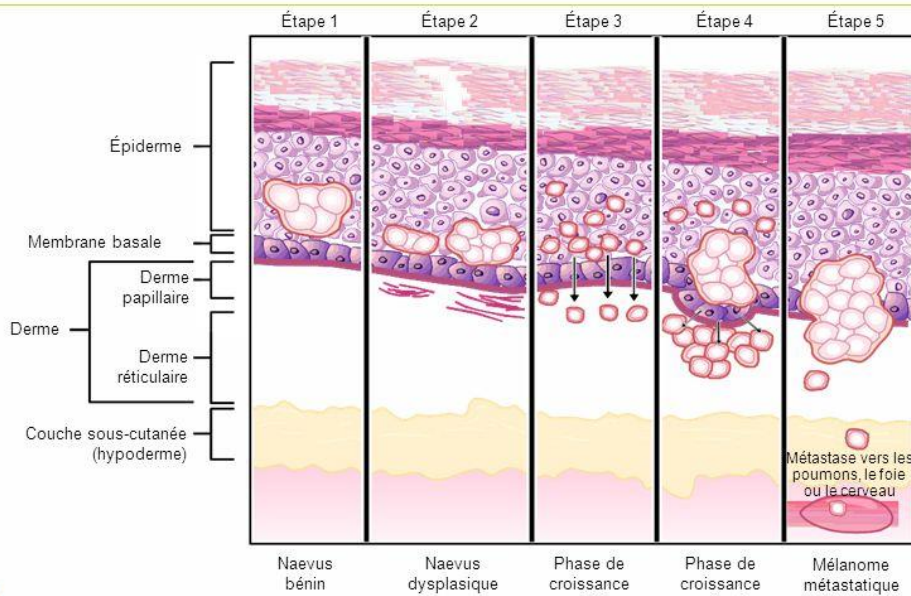
3.1.2.3.3 autres facteurs :

Un rôle possible pesticides et de métaux lourds a été affirmé .

3.2. physiopathologie cellulaire :[2] ++

Le mélanome se développe à partir de mélanocytes sains ; L'évolution de la maladie peut être divisée en plusieurs étapes successives (Figure 13) :

Evolution du mélanome (model de Clark)¹



Adapté de Miller AJ and Mihm MC. *N Engl J Med*, 2006 Jul 6;355(1):51-65

1. Miller AJ and Mihm MC. *N Engl J Med*, 2006 Jul 6;355(1):51-65



Bristol-Myers Squibb

Figure 13 : Développement du mélanome [17]

80 % des mélanomes cutanés proviennent d'une peau saine, c'est-à-dire sans plaques ni lésions. Ils apparaissent comme des taches pigmentées qui ressemblent à des grains de beauté . Dans 20 % des cas, il se développe à partir d'un grain de beauté existant (également appelé nævus).

Lorsque les cellules cancéreuses apparaissent, elles sont initialement peu nombreuses et confinées à la surface de la peau. La plupart des mélanomes se développent d'abord par une phase de croissance horizontale (RGP) dans l'épiderme, puis une phase de croissance verticale (VGP). Tant que la tumeur est dans l'épiderme, on parle de mélanome in situ. Si le mélanome est retiré à ce stade, il n'y a pas de risque de métastases.

Au fil du temps, si elle n'est pas traitée, la tumeur progresse plus profondément dans le derme voire l'hypoderme. Lorsque la tumeur traverse la membrane basale et atteint le derme, le cancer est dit invasif.

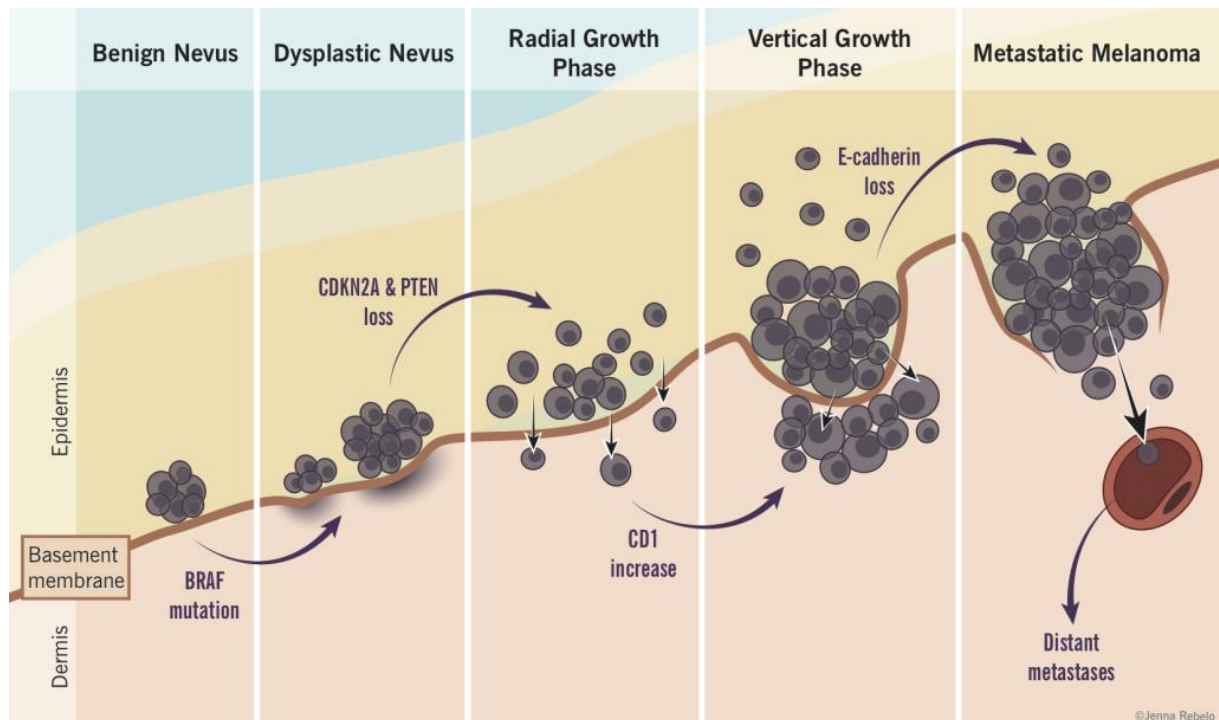


Figure 14 : progression du mélanome selon le modèle de Clarck [18]

Le passage de la phase RGP à la phase VGP est énormément important car les cellules se prolifèrent très activement de manière verticale, en pénétrant de plus en plus profondément dans le derme.

Les cellules cancéreuses quittent ensuite la tumeur et pénètrent dans d'autres parties du corps en englobant les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins afin d'envahir d'autres parties du corps :

- Les ganglions lymphatiques satellites de la tumeur ;
- Les canaux lymphatiques reliant la tumeur primitive aux premiers ganglions proches. D'où la formation des tumeurs, cutanées ou sous-cutanées, sous forme des nodules dont la taille varie de celle d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres ; appelées métastases en transit ;
- Voire d'autres organes tels que le poumon, le foie, d'autres parties de la peau, les os ou le cerveau. Ces nouvelles tumeurs qui se développent alors s'appellent des métastases.

Selon ce modèle de progression tumorale linéaire classiquement accepté, chaque cellule est potentiellement tumorigène sachant que l'instabilité génétique qui conditionne l'évolution de la maladie. Ce modèle se base en général sur l'expansion clonale d'une population qui a acquis des propriétés particulières en terme de prolifération due à nombreuses mutations génétiques. Cette population initialement homogène se diversifie ultérieurement toujours suite à des événements d'origine génétique pour aboutir à des sous-populations plus invasives.

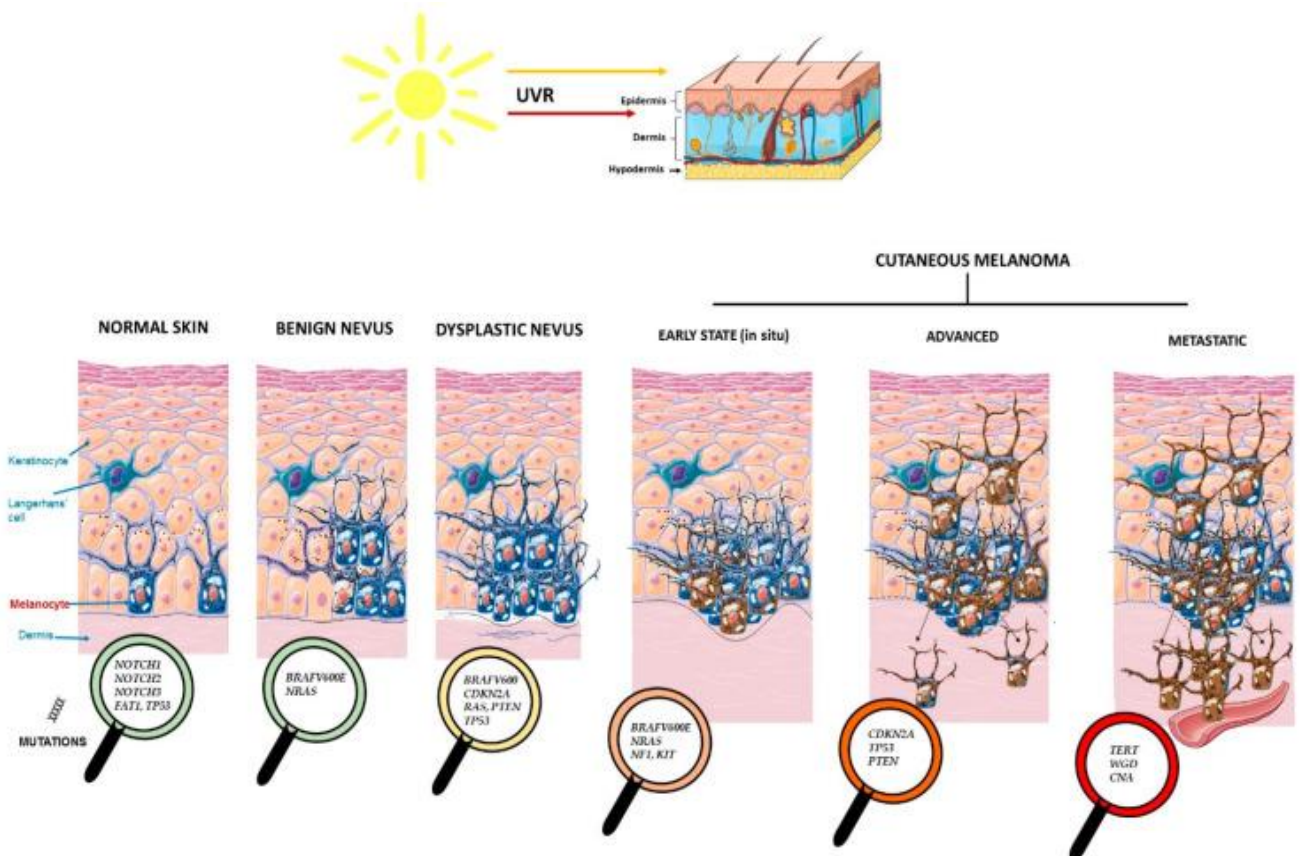


Figure 15 : les différentes étapes de progression de mélanome [19]

3.2.1. les cellules souches cancéreuses :

La plupart des mélanomes (environ 60%) surviennent sur une peau saine et ne suivent pas forcément le modèle de progression linéaire. Au contraire , seule une minorité des mélanomes résulte d'une évolution d'un nævus.[20],[21]

Récemment depuis quelques années, une autre théorie a changé la vision du cancer ; elle parle de l'hétérogénéité constatée dans les tumeurs due à un gradient de différenciation [22].

On dit que certaines cellules tumorales se différencient et expriment des marqueurs cellulaires et moléculaires associées à la différenciation.

D'autres cellules, en revanche, contrastent avec le stade immature et expriment des marqueurs spécifiques pour ce stade. Celles-ci sont appelées cellules souches cancéreuses (CSC), d'où l'origine de cette théorie .

Selon la définition proposée par l'AACR (American Association for Cancer Research) une cellule tumorale est définie comme une cellule souche cancéreuse si elle répond à deux critères de base :

- L'auto renouvellement : la capacité de reformer d'autres CSC lors d'un processus de division cellulaire.
- Multipotentialité : le pouvoir de se différencier vers plusieurs composants cellulaires présents dans la tumeur ou l'organe en question.

Et finalement le modèle du phénotype réversible qui parle d'une plasticité des phénotypes cellulaires en fonction des interactions avec le microenvironnement qui permet aux cellules cancéreuses d'acquérir un caractère à la fois prolifératif et invasif voire différencié.

3.2.2. les classes moléculaires :

The Cancer Genome Atlas (TCGA), un consortium collaboratif américain regroupant les efforts du National Cancer Institute et du National Human Genome Institute, a proposé une classification du mélanome cutané selon quatre classes moléculaires .

Des altérations dans les trois premiers groupes d'oncogènes BRAF et NRAS et Ceux du suppresseur de tumeur NF1 (neurofibromine), fréquentes dans le mélanome, sont à l'origine de

l'activation constitutive des voies de signalisation MAPK (mitogen-activated protein kinase) impliquées dans la prolifération cellulaire. La quatrième classe correspond aux cas qui n'appartiennent pas aux trois premières classes. [23]

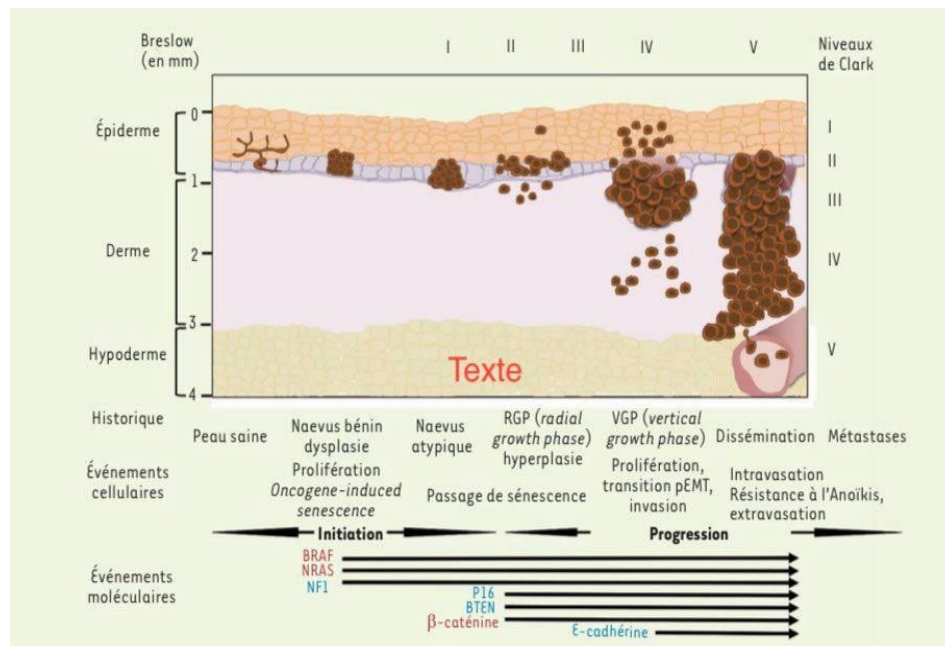


Figure 16 : Classification histologique et événements cellulaires et moléculaires [24]

- Les mélanomes <BRAF> : +++

Le gène BRAF est muté dans 50 % des mélanomes. Les mutations activatrices BRAFV600E sont les plus fréquentes ; trouvées dans 39% des mélanome.

Les deuxième mutations les plus courantes affectant BRAF sont : Mutation BRAFV600K ; survenant dans environ 15% des cas. Les mutations BRAFV600R et BRAFK601E sont moins fréquentes.

- Les mélanomes <NRAS> :

Le gène NRAS est muté dans presque 30 % des mélanomes. La majorité (90%) de ces mutations activatrices affectent la glutamine en position 61 (Q61). Des mutations dans les gènes KRAS et HRAS sont également détectées, mais à des niveaux inférieurs. Ils s'excluent mutuellement avec les mutations NRAS et BRAF. Il est important de noter que dans les autres cancers, les mutations RAS surviennent dans 85 % des cas.

- Les mélanomes <NF1> :

Des altérations indésirables de la NF1 sont retrouvées dans environ 15% des cas de mélanome. Récemment, il a été démontré qu'une régulation négative de l'expression de NF1 se produit dans les cellules ES (cellules souches embryonnaires) et conduit à une activité accrue des voies de signalisation en utilisant l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) et MAPK. [25]

- Les mélanomes <triples négatifs > :

Cette classe de mélanome contient des variantes qui déclenchent différentes voies de signalisation. La voie MAPK implique le récepteur tyrosine kinase (KIT) et les protéines GNAQ (G protein subunit alpha Q) et GNA11, la sous-unité α des protéines G associées à sept récepteurs à domaine transmembranaire. Ces protéines peuvent activer la voie YAP (Yes-associated protein)/TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif)

Les PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/AKT (protéine kinase A) et WNT/ β -caténine sont ainsi des voies de signalisation amplement décrites pour être activées lors de la mélanomagenèse [26] [27] . Des mutations dans les gènes CDKN2A, CDK4 (cycline-dépendante kinase 4), BAP1 (BRCA1-associated protein 1), TERT (telomerase reverse transcriptase), MC1R et MITF (microphthalmia-associated transcription factor) prédisposent également.

Environ 10 % des patients ont des antécédents familiaux de mélanome , dont environ 40 % sont des mutations du gène CDKN2A. Une analyse transcriptomique à grande échelle (TCGA, Cancer Genome Atlas) réalisée chez l'homme a permis d'identifier trois phénotypes : « immunitaire », « kératine » (également appelé « épithélial » ou « pseudo-épithélial ») et « mitf-low » [23]. Ces groupes fournissent des indices pronostiques. Ils définissent également divers degrés d'hétérogénéité génétique dans les tumeurs. De cette façon , l'analyse in silico de ces données indique que le mélanome « avec flux » est généralement présent dans le mélanome de bas grade.

Le mélanome cutané fait partie des cancers les plus hétérogènes au niveau génétique, au niveau épigénétique et à l'expression des gènes. Le mélanome au niveau génétique peut accumuler de 0,1 à 300 mutations. Au niveau épigénétique, les modifications sont nombreuses et diverses.

Ceux-ci incluent la méthylation et la déméthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles d'histones spécifiques, le remodelage de la chromatine et les changements dans les niveaux d'expression de l'ARN non codant.

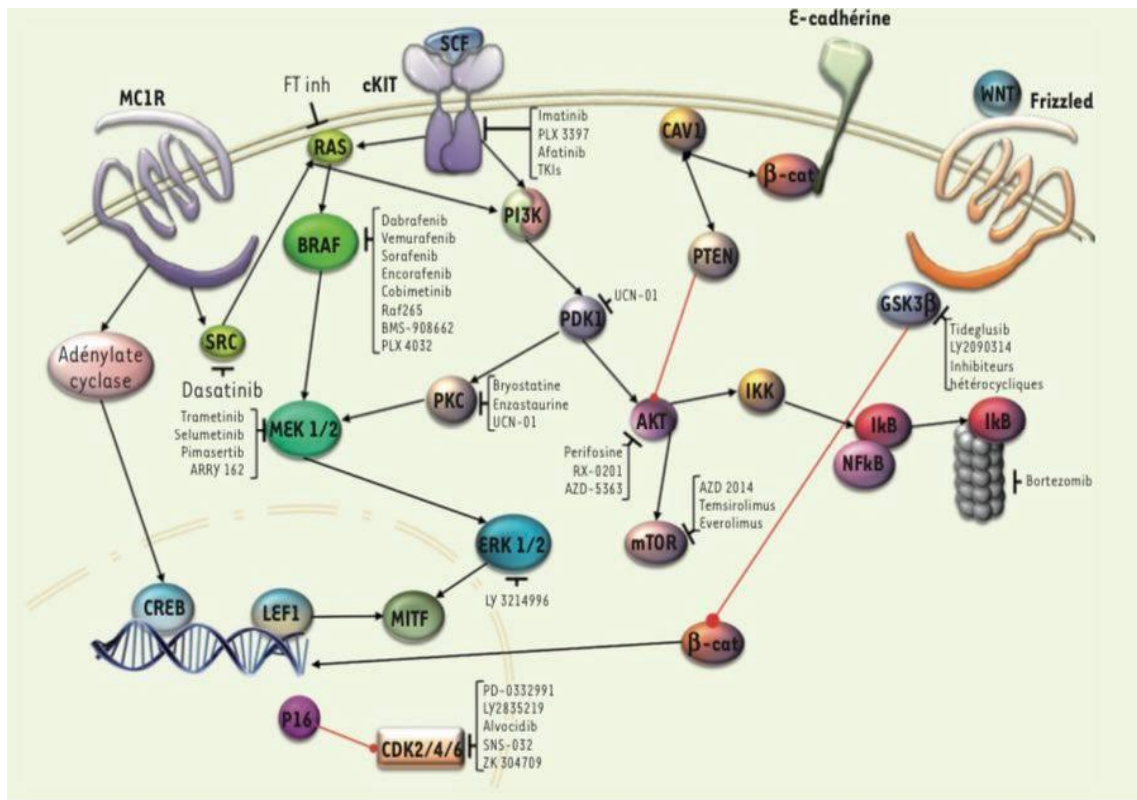


Figure 17 : résumé des principales voies de signalisation d'intérêt thérapeutique dans le mélanome [24]

Les cytokines et les facteurs de croissance présents dans le microenvironnement cellulaire jouent un rôle considérable dans l'hétérogénéité phénotypique intra-tumorale, cependant la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules myéloïdes aboutit à la suppression de l'expression de MITF par l'activation de c-Jun. Cet antagonisme entre MITF et c-Jun révèle un rôle pro-métastatique que peuvent jouer les neutrophiles infiltrant la tumeur (18). En effet, les patients atteints de mélanome primitif infiltrant les neutrophiles présentent un risque accru de développer des métastases [28]. A l'inverse, les tumeurs infiltrées par les lymphocytes T ont un pronostic favorable. Cette observation est le pilier de la recherche clinique en immunothérapie [23].

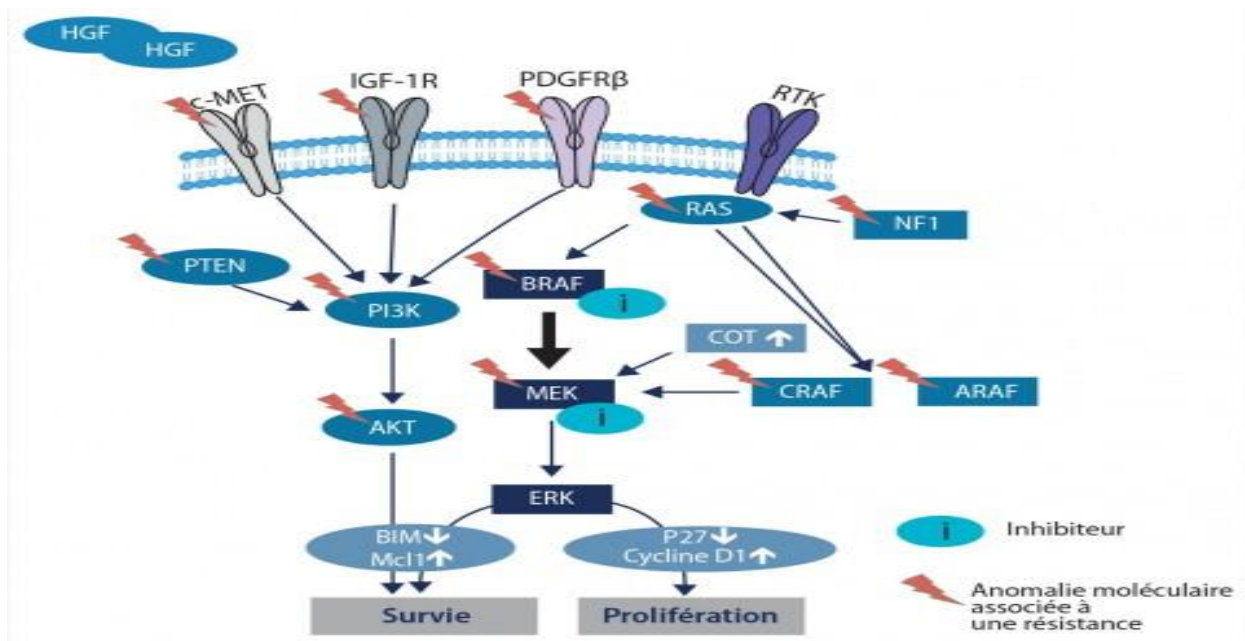


Figure 18 : Principaux mécanismes moléculaires de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK [29]

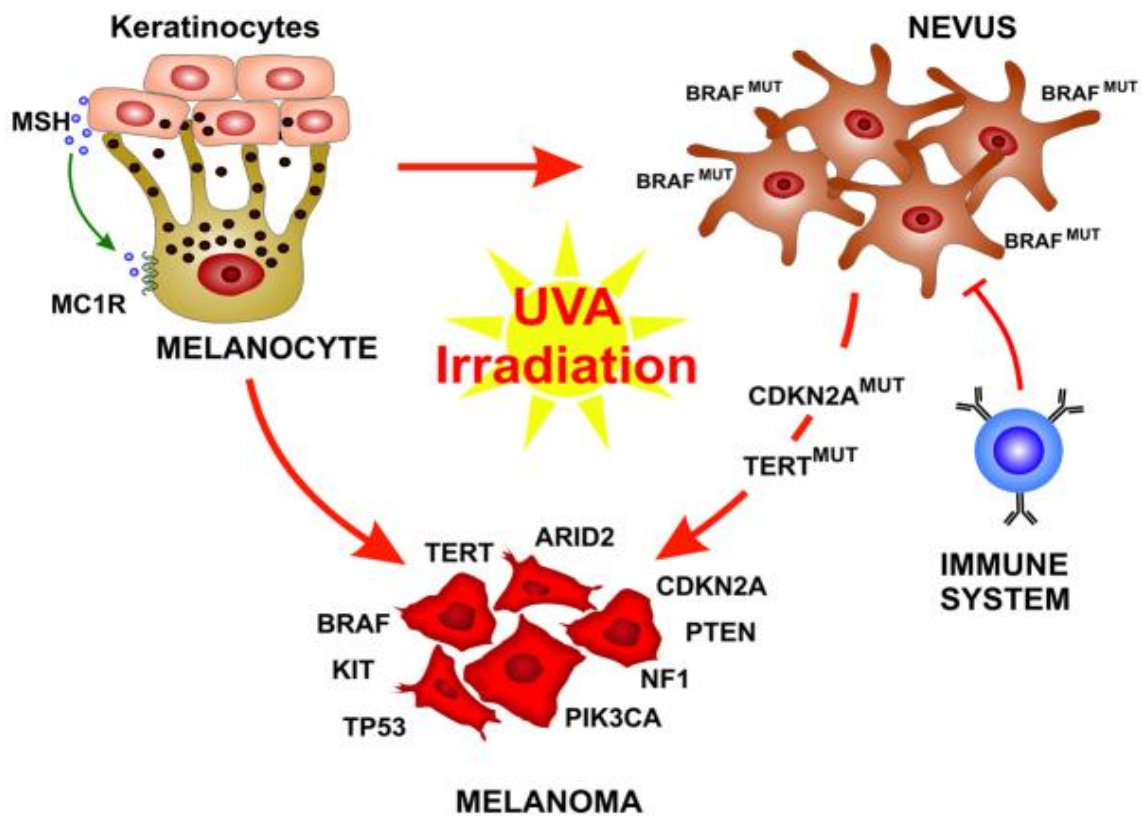


Figure 19 : résumé de la transformation maligne des mélanocytes [30]

II. Matériel et méthodes :

1. type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive concernant 25 patients traités pour un mélanome cutané métastatique , colligés au service d'oncologie médicale à l'HMIM V de Rabat sur une durée de 4 ans (de septembre 2018 a août 2022).

2. Population de l'étude :

2.1. Critères d'inclusion :

- Patients avec un mélanome confirmé histologiquement .
- Présence de métastases au bilan d'extension
- Patients OMS 1-2
- Patients ayant reçu un traitement médical (soit immunothérapie soit chimiothérapie

2.2. Critères d'exclusion :

- Patients avec des dossiers incomplets .
- Patients avec un doute sur le diagnostic histologique .
- Patients ayant reçu une partie de leur traitement dans un autre centre.

2.3. Source des données:

- Les données des patients ont été recueillis à partir de leurs dossiers médicaux .
- L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS .

III. Résultats :

1. Épidémiologie :

A- sexe : 25 patients au total

- homme : 16
- femmes : 9
- ➔ prédominance masculine 64%

B- Âge : moyenne = 57ans (40-75 ans)

- 40-49 ans : 3 patients
- 50-59 ans : 12 patients
- 60-69 ans : 7 patients
- > 70 ans : 3 patients

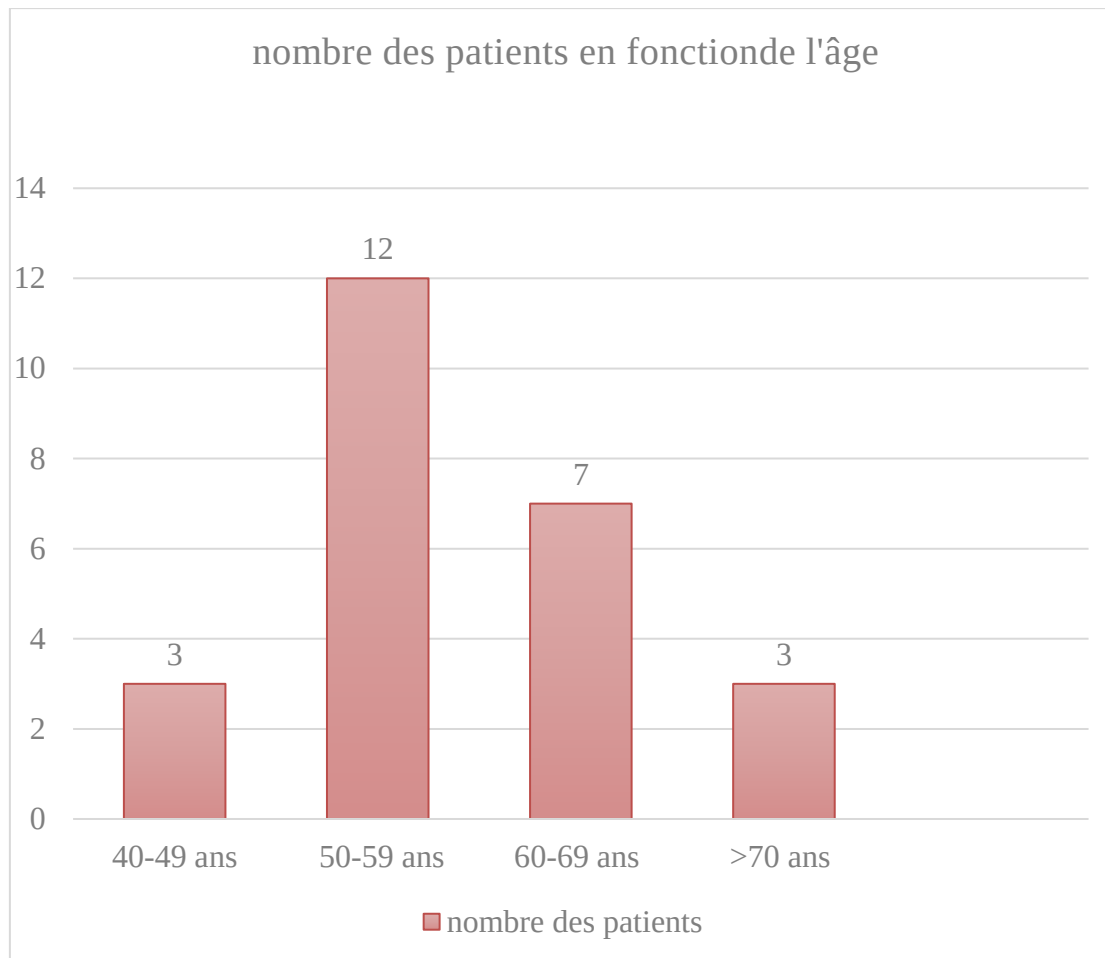


Figure 20 : nombre des patients en fonction de l'âge

C- Antécédents :

1- **Exposition solaire** : tous les patients ont eu une exposition solaire comme antécédent avec une intensité variable :

- intense : 12 patients (48%)
- moyenne : 7 patients (28 %)
- légère : 6 patients (24 %)

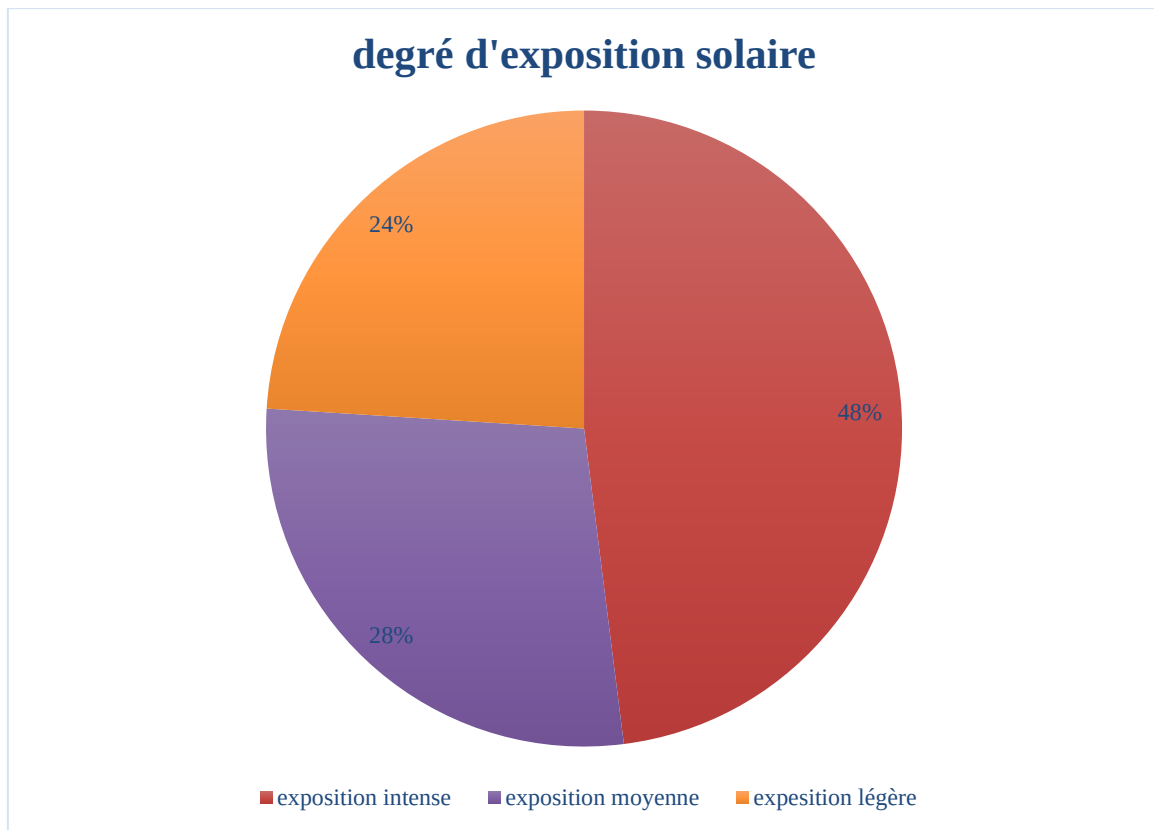


Figure 21 : degré d'exposition solaire en pourcentage

- 1- Tabac : 10 patients (40%)
- 2- Antécédents de mélanome opéré : 6 patients (24%)
- 3- Autres :
 - HTA : 4 (16%)
 - Diabète : 5 (20%)
 - Tuberculose : 1 (4%)

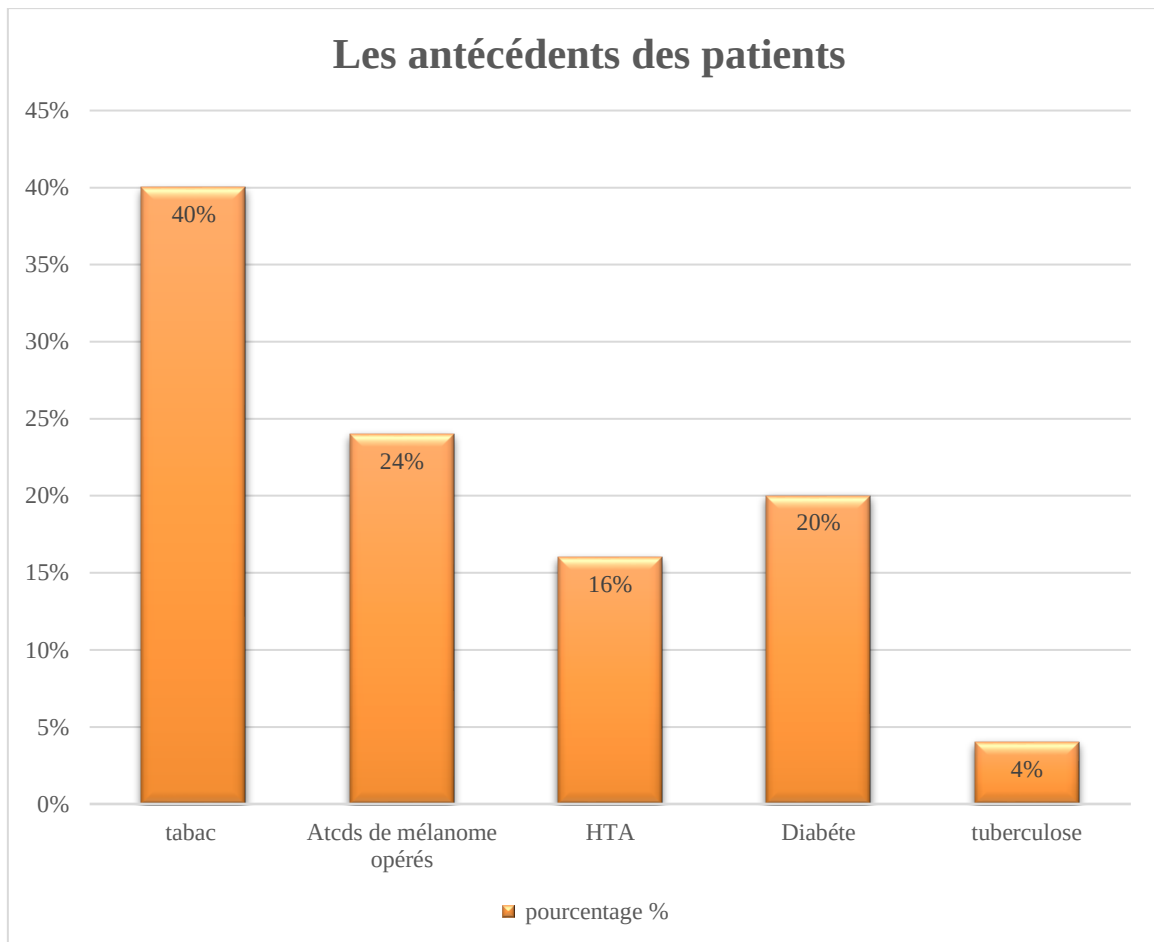


Figure 22 : les antécédents des patients (en pourcentage)

2. Données cliniques :

2.1. Signes généraux :

- Amaigrissement : 6 patients (24%)
- AEG : 5 patients (20%)
- Fièvre : 1 patient (4%)
- Anorexie : 2 patients (2%)

2.2. Signes fonctionnels :

Tableau 1 : les signes fonctionnels constatés chez les patients

Signe clinique	Nombre	%
Toux	18	72%
Hépatalgie	7	28%
Douleur osseuse	7	28%
Signes neurologique	5	20%
Signes cutanés	8	32%

2.3. Score OMS (ECOG) :

- 0-1 : 16 patients
- 2 : 7 patients
- 3 : 2 patients
- 4 : 0 patient

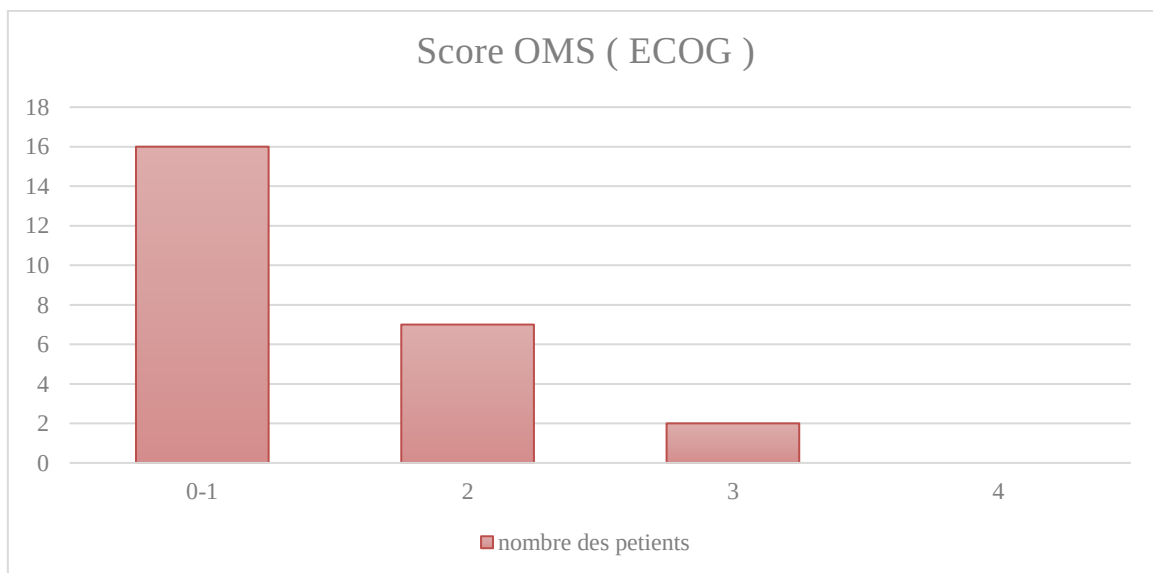


Figure 23 : l'état général des patients selon l'OMS

2.4. La localisation des lésions primitives :

- Membre inferieur : 10 (40%)
- Le Tronc : 6 (24%)
- Tête et cou : 4 (16%)
- cutanéomuqueuse : 3 (12%)
- Membre supérieur : 2 (8%)

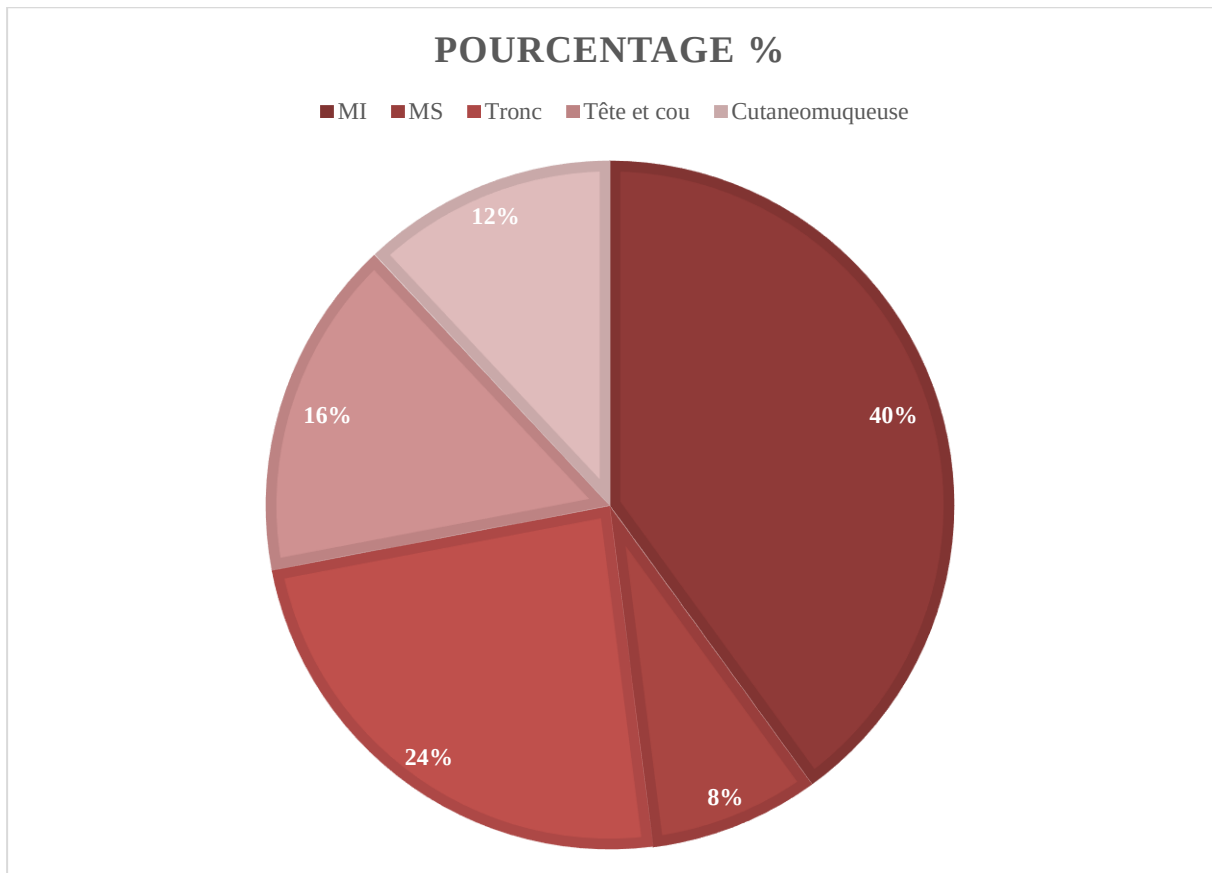


Figure 24 : le site de la localisation de la tumeur chez les patients

3. Diagnostic :

3.1. Biopsie :

- au niveau des lésions primitives : chez 20 patients
- au niveau des métastases chez 5 patients :
 - Foie 2 patients
 - Poumon 1 patient
 - Peau 1 patient
 - Cérébrale 1 patient

3.2. Biologie :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan complet ; NFS, Bilan hépatique, Bilirubine, Bilan rénal, Albumine, LDH...

Le bilan était en faveur de :

- Anémie : 12 patients 48%
- LDH élevé : 9 patients 36%
- Cytolyse : 3 patient 12%
- Cholestase : 2 patients 8%
- leucopénie : 1 patient 4%
- Thrombopénie : 1 patient 4%
- Insuffisance rénale 1 patient (clairance créatinine : 54ml/min) 4%

4. Anatomopathologie :

- L'histologie était en faveur d'un mélanome chez tous nos patients :
- L'immunohistochimie : différents marqueurs ont été détectés :
 - PS100 +
 - HMB45 +
 - Melan a +
- Biologie moléculaire : la mutation V600A a été détectée chez un seul patient .

5. Bilan d'extension :

- TDM TAP : cet examen a été réalisé chez tous les patients.
- TDM cérébral : a été fait chez tous les patients .
- PET scann : 10 patients
- IRM : 8 patients
- la scintigraphie osseuse 5 patients .

⇒ tous les patients sont stade VI ; à l'issue de bilan d'extension les patients ont présenté des métastases au niveau des différents sites ;

- pleuropulmonaires : 19 patients
- Peau : 8 patients
- ganglionnaires : 7 patients
- osseuses : 7 patients
- cérébrales : 5 patients
- autres : 5 patients

6. Traitement :

6.1. Traitement médical :

1- Immunothérapie (Pembrolizumab) :

- a- Les patients qui ont reçu le Pembrolizumab en 1ere ligne : 18 patients
- b- Les patients qui ont reçu le pembrolizumab en 2eme ligne : 4 patients

2- La chimiothérapie (CMT) :

- a- Les patients qui ont reçu la CMT en 1ere ligne : 7 patients ;
 - Paclitaxel/carboplatine (PC) : 6 patients
 - Dacarbazine (DTIC) : 1 patient

b- Les patients qui ont reçu la CMT en 2eme ligne : 6 patients.

3- Aucun patients n'a bénéficié d'une thérapie ciblée en raison de sa non disponibilité au Maroc .

6.2. Traitement chirurgical :

- Une décompression rachidienne a été faite chez 3 patients avec une compression médullaire .
- un talcage pleural : a été réalisé chez 2 patients
- Ostéosynthèse : faite chez 1 seul patient qui avait une fracture pathologique.

6.3. La radiothérapie :

- 3 patients ont bénéficié d'une compression médullaire : 10 séance ; 3 Gy chaque séance.
- les 3 patients chez qui on a trouvé 3 métastases osseuses douloureuses : une radiothérapie antalgique en raison de 8 gy en une fraction a été réalisée
- 5 patients présentaient des métastases cérébrales : 10 séance ; 3 Gy . (encéphale in toto)

6.4. Soins de support :

tous les patients de notre série ont bénéficié des soins de support :

- Transfusion avec injection de l'érythropoïétine en cas d'anémie
- traitement antalgique si douleur
- traitement antiémétique si chimiothérapie
- antibiothérapie si infection
- facteurs de croissance granulocytaires si neutropénie

7. Résultats :

7.1. Efficacité :

7.1.1. Immunothérapie : Pembrolizumab

a- les patients qui ont pris le pembrolizumab en **1ere ligne** ont eu :

a-1- Une réponse tumorale :

- Une réponse objective chez 7 patients RO=7 (38,8%) (avec une réponse complète RC= 1 et réponse partielle = 6)
- stabilité tumorale chez 6 patients SD=6 (33%)

- Progression tumorale chez 5 patients PD = 5 (27,7%)
 - a-2 – Une survie sans progression SSP : médiane = 9mois (3mois-24mois)
 - a-3- Une survie globale SG : une survie a 24 mois chez 10 patients (40%) +++
 - b- Les patients qui ont pris le pembrolizumab en 2ème ligne : 4 patients
 - b-1- une réponse tumorale :
 - **RO = 1 patients 25 %**
 - **SD= 2 patients 50%**
 - **PD = 1 patients 25 %**
 - b-2- SSP = 6 mois (3 mois- 11 mois)

7.1.2. La chimiothérapie :

- a- Les patients qui ont bénéficié de la CMT en 1ere ligne = 7 patients ; Ils ont eu comme :
 - a-1- Réponse :
 - **RO =1 patients (14%)**
 - **SD= 2 patients (28%)**
 - **PD= 4 patients (58%)**
 - a-2- SSP : médiane de 3 mois (2 mois-6mois)
 - a-3- SG ; médiane de 9 mois (6mois-19mois)
- b- les patients qui ont bénéficié e la CMT en 2eme ligne : 6 patients
 - b-1- Une réponse :
 - **RO= 0**
 - **SD=2 (33,3%)**
 - **PD=4 (66,6%)**
 - b-2- SSP médiane = 3mois (3mois-6mois)
 - b-3- SG : médiane =4mois (3-9mois)

7.2. Toxicité :

7.2.1. Immunothérapie : Pembrolizumab : 22 patients (18+4)

Tableau 2 : les effets indésirables du pembrolizumab selon leur grade

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
Asthénie	6 (27,27%)	2 (9%)
Hypothyroïdie	5 (22,7%)	1 (4,54%)
Diarrhée	2 (9%)	0
Cytolyse	4 (18%)	1 (4,54%)
Anémie	2 (9%)	0
Neutropénie	0	0

7.2.2. Chimiothérapie :

13 Patients (7+6)

Tableau 3 : les effets indésirables de la chimiothérapie selon leur grade

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
Anémie	11 (84,6%)	5 (38,4%)
Neutropénie	11 (84,6%)	6 (46,1%)
Thrombopénie	5 (38,4%)	2 (15,3%)
Nausées/ vomissement	9 (69,2%)	5 (38,4%)
diarrhée	3 (23%)	2 (15,3%)

IV. Discussion :



Figure 25 : mélanome cutané (différents stades) [4]

1. Épidémiologie :

Le mélanome cutané, une tumeur qui résulte de la conversion tumorale des mélanocytes, représente 10 % des cancers de la peau. Cependant, il est responsable d' environ 80 % de la mortalité liée au cancer de la peau. L'incidence annuelle est montée aussi rapidement de 4 à 6 % dans de nombreuses populations à peau claire qui prédominent dans des régions comme l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande [31] .

1.1. Épidémiologie descriptive :

L'incidence mondiale du mélanome cutané augmente chaque année plus rapidement que toute autre maladie [32]. En 2012, il y a eu 232 000 nouveaux cas de mélanome ,avec 55 000 décès enregistrés dans le monde, ainsi le mélanome cutané est le 15e cancer le plus répandu mondialement [33].

L'incidence du mélanome cutané varie considérablement d'un pays à autre. Ces différences de pays et d'incidence sont attribuées à des variabilités de phénotypes cutanés et à des différences d'exposition au soleil et la latitude. [34].

En France, l'incidence observée en 2005 était de 8,5 pour 100 000 hommes et de 9,5 pour 100 000 femmes. Après extrapolation, l'incidence (globalement normalisée) est estimée à 9,7 pour 100 000 hommes et 10,1 pour 100 000 femmes en 2011. Cela correspond à 9 780 nouveaux cas dont 52 % de femmes [35] .

Aux États-Unis, 91 320 nouveaux cas devraient être diagnostiqués en 2018, poursuivant la tendance à l'augmentation de l'incidence depuis 1975. Ainsi le mélanome cutané (MC) est la principale cause de décès par cancer de la peau notamment chez les jeunes adultes (âgés de 15 à 29 ans) en Australie et aux États-Unis, avec 9 320 décès attendus en 2018, et la deuxième cause de diagnostic de cancer. [36, 38]

Les études épidémiologiques sur le cancer cutanés sont rares au Maroc. Dans une analyse de l'ensemble des 57 340 cas de cancer locaux recueillis entre 1950 et 1980, une incidence de cancer de la peau de 18,3 % a été rapportée , le mélanome représentant à lui seul 16,1 % du total [39] . D'autres études ont été menées au service de dermatologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca ; Cela inclut tous les cas de cancer cutanés hospitalisés ou consultés dans ce service entre 1992 et 2010. Ainsi, 939 cas de cancer de la peau ont été enregistrés. Les sujets étaient 560 hommes (59,5 %) et 379 femmes (40,4 %), avec un âge moyen de 57,7 ans et une tranche d'âge extrême de 18 mois à 100 ans.

Le phototype 6 et la situation géographique sont deux critères clés dans l'épidémiologie du mélanome cutané : l'Australie/la Nouvelle-Zélande ont l'incidence la plus élevée de mélanome, suivies des États-Unis et de l'Europe du Nord, affectant les populations caucasiennes de phototype I et II [40] .

1.2. Épidémiologie analytique :

Le risque accru de mélanome dû à **l'exposition au soleil** est directement lié aux **UV**, en particulier au spectre UV-B [41]. De plus, de nombreuses études ont montré que le schéma et le moment de l'exposition au soleil sont impliqués dans l'importance du risque ; l'exposition solaire intense et intermittente (un historique typique des coups de soleil) est associée à un risque plus élevé que l'exposition solaire continue et chronique et est plus souvent associée à la kératose actinique et au cancer de la peau [33,42] ; notamment les coups de soleil de l'enfance ou de l'adolescence (le risque double chez ceux qui ont eu 5 coups de soleil graves ou plus)[43,44]. L'exposition aux UV-A provenant de sources artificielles est également associée à un risque accru de développer un mélanome. Des études de suivi des patients atteints de psoriasis recevant une photothérapie UV-A et de ceux utilisant des lits de bronzage ont révélé un risque élevé dans cette population[45,46] , soulevant des préoccupations majeures de santé publique[46, 47].

Le rayonnement UV des lits de bronzage est officiellement classé comme cancérigène pour l'homme [47].

L'apparition et l'étendue de la maladie peuvent être dues à divers facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques.

1.2.1. Facteurs intrinsèques :

1.2.1.1 âge et sexe :

Le mélanome cutané est le premier des cancers en termes d'augmentation de fréquence. Chez l'homme, le nombre de cas incidents de mélanome cutané a été multiplié par 5 entre 1990 et 2018. Chez la femme, il a été multiplié par 3 entre 1990 et 2018. Le pic d'incidence se situe entre 40 et 50 ans. **L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans, chez la femme et de 66 ans chez l'homme.** Le mélanome survient à tout âge et c'est le cancer le plus fréquent de l'adulte jeune entre 25 et 50 ans dans la zone occidentale. Il reste exceptionnel avant l'âge de 20 ans. L'incidence augmente avec l'âge linéairement de 25 à 50 ans en raison de la diminution du nombre de mélanocytes, leur morphologie change, ils deviennent plus dendritiques, et leur tyrosinase diminue.

Les mélanocytes matures se reproduisent moins fréquemment que les mélanocytes fœtaux/néonataux [48] .

1.2.1.2 Prédiposition Phénotypique :

La peau humaine contient un mélange des deux types de mélanine. Le rapport de l'eumélanine à la mélanine totale détermine la couleur apparente d'un individu. La phéomélanine, en revanche, n'est pas directement corrélée à la pigmentation. Cela dépend du type et de la quantité de mélanine produite et de sa distribution cellulaire, et non du nombre de mélanocytes présents dans la peau[50]. Cependant, les personnes qui produisent plus de phéomélanine que d'eumélanine ont tendance à avoir une peau plus claire, plus sujette aux brûlures [51].

Selon le score de Fitzpatrick, les personnes ayant un score inférieur à 34 ont la peau claire, les cheveux roux ou blonds, des taches de rousseur fréquentes, des yeux clairs, avec une sensibilité au soleil et incapacité à bronzer présentent un risque relatif de 50 % de développer un mélanome, qui est généralement asymptomatique ou achromique, ce qui rend le diagnostic difficile [52].

Tableau 4 : les différents phototypes de peau selon la classification de fitzpatrick [53]

Fitzpatrick phototype	Description	Individual Typology Angle (ITA)	Skin color (ITA classification)	UVB protection (SPF)	UVA protection (UVA-PF)	High energy visible light protection (VL-PF)
I	Always burns, never tans	ITA° >55°	Very light	SPF50+	UVA-PF +++ (>1/3 labelled SPF)	
II	Burns easily, sometimes tans	41° <ITA° <55°	Light			
III	Sometimes burns, always tans	28° <ITA° <41°	Intermediate			
IV	Rarely burns, tans easily	10° <ITA° <28°	Tan			
V	Rarely burns tans easily; moderately pigmented	-30° <ITA° <10°	Brown			
VI	Rarely burns, tans promptly and intensely; highly pigmented	ITA° <-30°	Dark	SPF30+	UVA-PF +++ (> 2/3 labelled SPF)	VL-PF+++

Tableau 5 : Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype [54]

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

1.2.1.3 Phénotype nœvique:

Le nœvus est considéré comme un signe annonciateur du mélanome. leur nombre total, la présence de nœvus atypiques ou de grande taille et le développement de nouveaux nœvus sont corrélées au risque de mélanome ; surtout s'il est associé à des antécédents familiaux de nœvus dysplasiques et /ou d'antécédent de mélanome familial ou personnel, Il peut être congénital ou acquis. Environ 25% des cas surviennent en association avec des nœvus préexistants.

En ce qui concerne la taille, les grands nœvus (> 5 mm) et les nœvus géants (> 20 cm) présentent un risque significativement accru.

Les nœvus atypiques sont généralement grands, mesurent au moins 5 mm, sont plats et présentent des caractéristiques atypiques telles qu'une pigmentation variable, des contours asymétriques irréguliers et des bordures mal définies[52]



Figure 26 : Le naevus mélanocytaire [55]

Aussi bien que , la présence d'un seul naevus dysplasique est suffisante pour doubler le risque, et la présence de cinq naevus atypiques entraîne une multiplication par six pour développer un mélanome .

Le risque lié aux naevus congénitaux varie selon leur taille et leur quantité. Les grands couvrant plus de 5 % de la surface corporelle confèrent un grand risque d'évolution maligne. Les naevus congénitaux individuels de plus de 20 cm de diamètre ont un risque de mélanome à vie de 10 %. Les études estiment que si un mélanome doit résulter d'un naevus congénital, la plupart se produiront à l'âge de 10 ans, ce qui souligne l'importance du dépistage de la population pédiatrique [56].

1.2.1.4 Histoire personnelle et familiale (prédisposition génétique)

Les formes familiales représentent 10% des mélanomes ; Ils sont définis par la présence d'au moins 2 tumeurs malignes sur 3 générations dans une même famille. Cet héritage est polygénique et les principaux gènes interférents actuellement identifiés sont CDKN2A (cycline-dépendante kinase inhibiteur 2A) et CDK4 (cycline-dépendante kinase 4) [57].

La présence de mutations ou de polymorphismes germinaux prédispose au mélanome (par exemple, CDKN2a, CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1 TERT, MITF, PTEN et d'autres gènes potentiels (47) [59], aussi les antécédents familiaux de mélanome cutané (surtout s'il est multiple), de cancer du pancréas, du rein et/ou du sein, d'astrocytome, de mélanome uvéal et/ou d'ormesothéliome. [59]

1.2.1.5 Antécédents médicaux :

Un antécédent de mélanome cutané augmente considérablement le risque de développer un autre mélanome plus tard

Ainsi que ceux qui ont déjà reçu un diagnostic de sarcome de Kaposi, de cancer du sein, de lymphome, de cancer de la prostate, de cancer de la thyroïde ou de leucémie. [56]

Les maladies associées à l'immunodéficience ou à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur peuvent déclencher un mélanome.

Il a été démontré que les personnes atteintes d'une infection confirmée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ont une incidence de développer un mélanome de 50 %.

Les patients qui reçoivent des transplantations /greffes d'organes ou de cellules hématopoïétiques ont non seulement un risque 2,4 fois plus élevé, mais peuvent aussi développer des formes plus agressives avec un mauvais pronostic.

La transmission du mélanome d'un donneur à un receveur est possible si le donneur a déjà eu une maladie [56] .

Les facteurs intrinsèques comprennent les molécules sécrétées par plusieurs cellules de l'organisme (les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules inflammatoires, les neurones ..) associées a l'effets de certaines maladies telles que le diabète, HTA, ou la grossesse.. (40) .

1.2.1.6 Xeroderma pigmentosum : (par défaut de réparation de l'ADN)



Figure 27 : xéroderma pigmentosum [61]



Figure 28 : xeroderma pigmentosum au niveau des mains [61]

Les personnes atteintes de xeroderma pigmentosum (XP) ont une peau plus fine et sont très sensibles aux rayons ultraviolets.

Compte tenu de la forte incidence des tumeurs malignes de la peau, ainsi que des altérations de pigmentation, de nombreuses mutations induites par les UV dans les oncogènes et les suppresseurs de tumeurs sont présentes.

Les personnes atteintes de XP sont 1000 fois plus susceptibles de développer un cancer de peau que la population générale et reçoivent généralement un diagnostic de mélanome au cours de la deuxième décennie de leur vie. [56]

1.2.2. Facteurs extrinsèques et comportementaux :

1.2.2.1 Exposition au soleil : ++++

De nombreuses études épidémiologiques tels que l'analyse réalisée par l'Association internationale de recherche sur le cancer (CIRC) ont montré que l'exposition au soleil est un facteur de risque majeur de développer un mélanome cutané .

Des antécédents de coups de soleil entraînent une exposition destructrice récurrente et un risque multiplié par deux, voire un risque multiplié par quatre après des coups de soleil sévères répétés. De plus, au delà de cinq brûlures graves enregistrées avant l'âge de 15 ans, le risque correspondant était de 2,7 pour des tumeurs malignes ultérieures. [62]

Le mélanome de la peau est l'un des rares formes de cancer dont l'incidence et le taux de mortalité sont en hausse dans de nombreuses régions du monde où vivent des populations à peau claire ; cette augmentation est liée au changement des habitudes d'exposition au soleil .

L'exposition chronique intense au soleil à l'âge adulte est associée au mélanome de la tête, du cou et au lentigo malin , alors que l'exposition intermittente est associée au mélanome du tronc.

Par comparaison aux individus à peau claire, les individus à peau foncée ont une réduction d'environ 50 % du rayonnement UVB traversant l'épiderme, pareil, la transmission des UVA à travers le derme diminue de 27 à 4 % à 314 nm et de 47 à 14 % à 400 nm .

Les mélanocytes de l'épiderme réagissent aux rayons UV en stimulant la synthèse de mélanine, un processus connu sous le nom de bronzage.

La lumière UV provoque à la fois la mort cellulaire et la transformation maligne des cellules de la peau. Or, l'un des rôles de mélanine est de protéger les cellules de ces effets néfastes.

Il a été constaté que les kératinocytes, qui ont accumulé des dommages irréversibles induits par la lumière sur leur ADN, sont éliminés par apoptose, tandis que les mélanocytes, éléments moins sensibles à l'apoptose induite par les UV et non détruits, peuvent alors accumuler des mutations. [57 - 64]

1.2.2.2 Bronzage artificiel : +++

Les lits de bronzage et les lampes solaires sont des appareils artificiels qui émettent la lumière UV-B, utilisés pour le bronzage et pour traiter diverses affections cutanées telles que le psoralène, une photochimiothérapie par rayonnement UV-A utilisée pour traiter le psoriasis. Cependant, la quantité d'UV-A absorbée lors d'une séance de bronzage typique est nettement supérieure à celle absorbée lors d'une activité extérieure normale et d'un bain de soleil. Selon les sources, leur utilisation est associée à une légère augmentation du risque de mélanome (risque relatif total de 1,15), mais celui-ci passe à 1,75 si la première exposition a eu lieu avant 35 ans [52] .

1.2.2.3 Profession :

L'exposition professionnelle est aussi associée à la survenue des mélanomes. Cela a été appuyé par le rapport d'une incidence accrue des professions spécifiques, principalement celles associées à l'exposition à la lumière artificielle, à l'exposition aux solvants (y compris les biphényles polychlorés et les chlorures de polyvinyle), à la lumière ultraviolette solaire élevée intermittente et aux champs magnétiques (résultant de la transmission d'électricité) et ceux spécialement au niveau du cou et de la tête .

Les agriculteurs et autres travailleurs exerçant des profession à forte exposition aux rayons ultraviolets ont aussi une incidence plus élevée de mélanome, indépendamment des autres expositions telles que les solvants et les pesticides. (52)

1.2.2.4 autres

Le tabagisme : des études menées sur 700 patients atteints de mélanome et publiées dans la revue *Cancer Research* suggèrent en effet que le tabagisme pourrait altérer la réponse immunitaire contre le mélanome et réduire la survie du patient. Les scientifiques ont constaté que dans l'ensemble, les fumeurs étaient 40% moins susceptibles de survivre à cette maladie que les personnes qui n'avaient jamais fumé depuis une décennie après le diagnostic.

Dans notre série l'âge moyen était de 57ans avec les extrêmes de 40 et 76 ans et une médiane de 60 ans ce qui est concordant avec l'âge moyen de la littérature .

Dans notre étude 64% sont des hommes (16 hommes et 9 femmes).

L'exposition solaire était le principal facteur de risque dans notre série 100% (tous les patients ont été exposés) ce qui confirme les données de la littérature..

40% de nos patients avaient le tabagisme comme antécédent, 24% avaient des antécédents de mélanome opérés, ce qui est conforme aux données de la littérature.

2. anatomopathologie :

2.1. Macroscopie :

Le mélanome est une tumeur maligne du système pigmentaire (mélanocytes) de la peau. Elle survient le plus souvent sur une peau saine dans 80 % des cas et se manifeste sous forme d'une tache hyperpigmentée. Elle peut également se développer à partir d'une dégénérescence de grains de beauté préexistants.

Le mélanome est généralement un cancer cutané qui peut être vu et identifié par sa morphologie et son apparence.

Les dermatologues ont développé des règles de notation pour estimer la probabilité de mélanome, y compris les patients formés à l'auto-examen. C'est la règle dite « ABCDE ».

Quatre principales formes anatomocliniques de mélanome ont été observées :

Les formes les plus fréquemment décrites sont le mélanome superficiel étendu, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral-lentigineux .

L'examen macroscopique est réalisé après un temps de fixation de 24 heures ou plus (12 heures pour les biopsies et 24 heures ou plus pour les grandes résections).

Les critères et les recommandations précisait que pour les petites lésions (2 à 5 mm) il faut que la section englobe toute la lésion chose qui offre plusieurs niveaux de coupe permettant d'étudier toute la lésion.

Si la lésion est légèrement plus grande, l'incision doit être parallèle à l'axe le plus grand avec les marges les plus étroites. Pour les lésions volumineuses , non incluables en entier, il faut faire des coupes parallèles au petit axe .

L'essentiel est d'échantillonner la lésion en prenant à la fois la zone la plus invasive et la composante intra-épidermique externe qui témoigne de la phase de croissance horizontale de la tumeur . Les sections réalisées dans le bloc d'inclusion doivent faire 4-5 microns d'épaisseur, puis étalées sur une lame et colorées à l'hématoxyline-éosine ou l'hématoxyline-éosine-safran.

2.2. Microscopie (histologie) :

La biopsie doit être rapportée par un pathologiste expérimenté dans les néoplasmes mélanocytaires .

L'histogenèse du mélanome est bi-phasique. Dans la première phase, l'expansion "horizontale" se produit en intra-épiderme au dessus de la membrane basale. Au deuxième stade, l'expansion "verticale" se produit avec envahissement du derme superficiel (stade micro-invasif), suivie d'une pénétration dans le derme profond et le tissu sous-cutané (stade invasif). Par conséquent, le mélanome présente généralement les caractéristiques suivantes [57] :

- Composante intra-épidermique constitué de mélanocytes formant une couche ou thèque irrégulièrement disposée le long de la membrane basale et associé à l'invasion des couches superficielles de l'épiderme par des cellules tumorales isolées et migrantes de manière anarchique
- Composants cutanés agressifs pouvant être associés à des réactions inflammatoires.

Selon les dernières recommandation NCCN ; un examen histologique doit préciser : ++

- La nature mélanocytaire de la tumeur et sa malignité .
- l'épaisseur en millimètres selon <Breslow> r(rapportée au 0,1 mm près) [66]
- L'état des berges d'exérèse
- déterminer le grade de la tumeur
- Le niveau d'invasion de Clark
- l'existence ou non d'une zone de régression
- l'existence ou non d'une ulcération

Ainsi les éléments suivants :

- Type histologique
- Lésions préexistantes
- Emboles
- Taux de mitoses dermiques par mm²
- La perméation
- Le type cellulaire
- Phase de croissance verticale ou horizontale
- le caractère complet ou non de l'exérèse. [67]
- Les microsatellites doivent être signalés s'ils sont observés sur la biopsie initiale ou sur une excision large ultérieure.
- Présence de lésions satellites macroscopiques dans la pièce brute de la tumeur .
- l'invasion lymphovasculaire /angiolymphatique
- Sous-type histologique (si desmoplastique, préciser pur ou mixte)
- Une régression (si elle est étendue [$>75\%$] ou si elle s'étend sous l'épaisseur mesurée de Breslow)
- Un neurotropisme/envahissement périneural

S'il y a un mélanome invasif résiduel dans la pièce d'excision large, le pathologiste doit intégrer les éléments de la biopsie initiale et de l'excision large (profondeur de la tumeur la plus épaisse, ulcération) .

Il faut envisager l'utilisation de ces tests moléculaires pour les lésions histologiquement équivoques.

l'histopathologie montre une augmentation des mélanocytes atypiques dans l'épiderme et/ou le derme. ces mélanocytes atypiques peuvent être vus dans la partie supérieure de l'épiderme, ce que l'on appelle la propagation pagétoïde, et peuvent également être présents le long de la jonction dermique-épidermique, ce que l'on appelle une prolifération lentigineuse. [68]

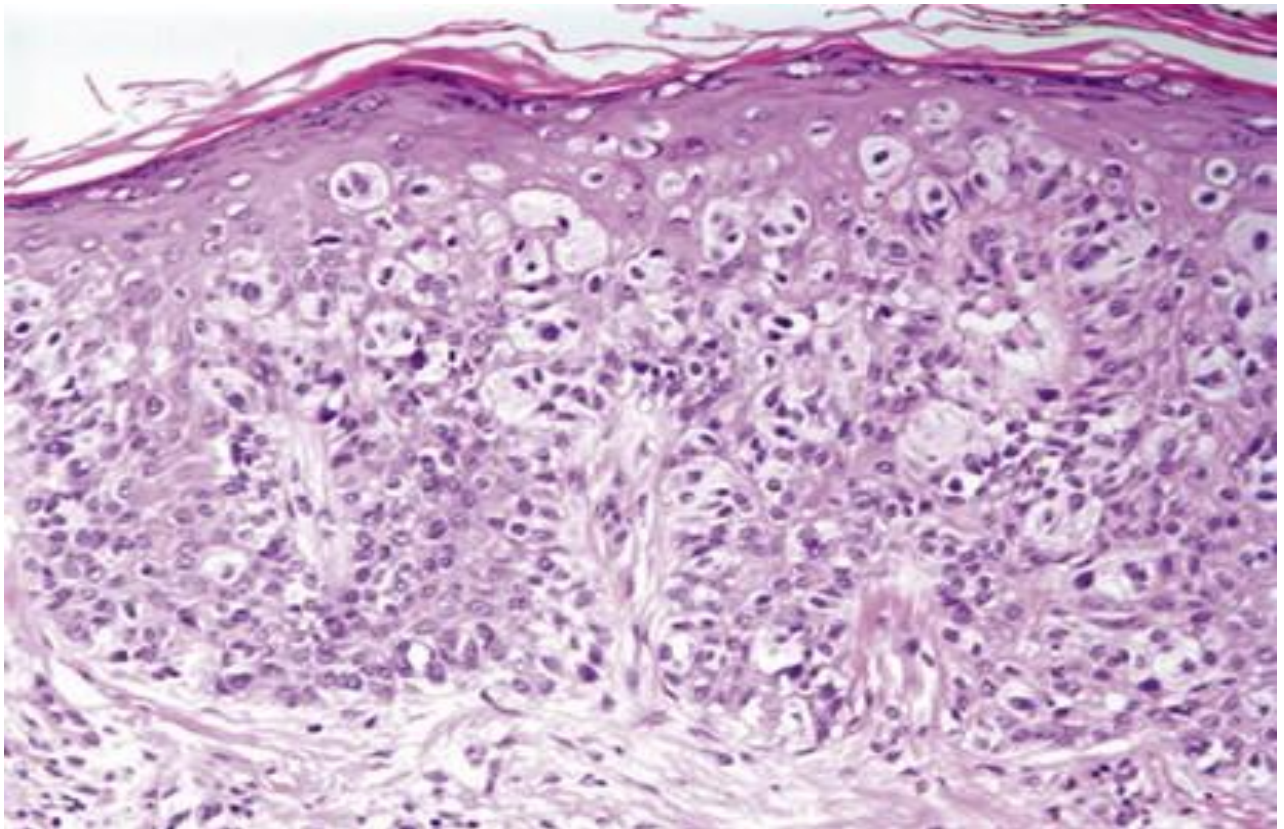


Figure 29 : les mélanomes à propagation superficielle, d'abondants mélanocytes uniques sont présents dans l'épiderme [69]

2.3. Immunohistochimie :

L'analyse immunohistochimique n'est pas obligatoire. Ceci est utile dans le contexte d'une problématique de diagnostic différentiel. Les marqueurs utilisés sont des marqueurs mélanocytaires (PS100, HMB45, Melan a), épithéliaux (cytokératine) et lymphoïdes (panleucocytes, CD3, CD20)

L'IHC faite dans notre série a mis en évidence les marqueurs PS100, HMB45 ET Melan ce qui est semblable aux données de la littérature .

2.4. Biologie moléculaire :

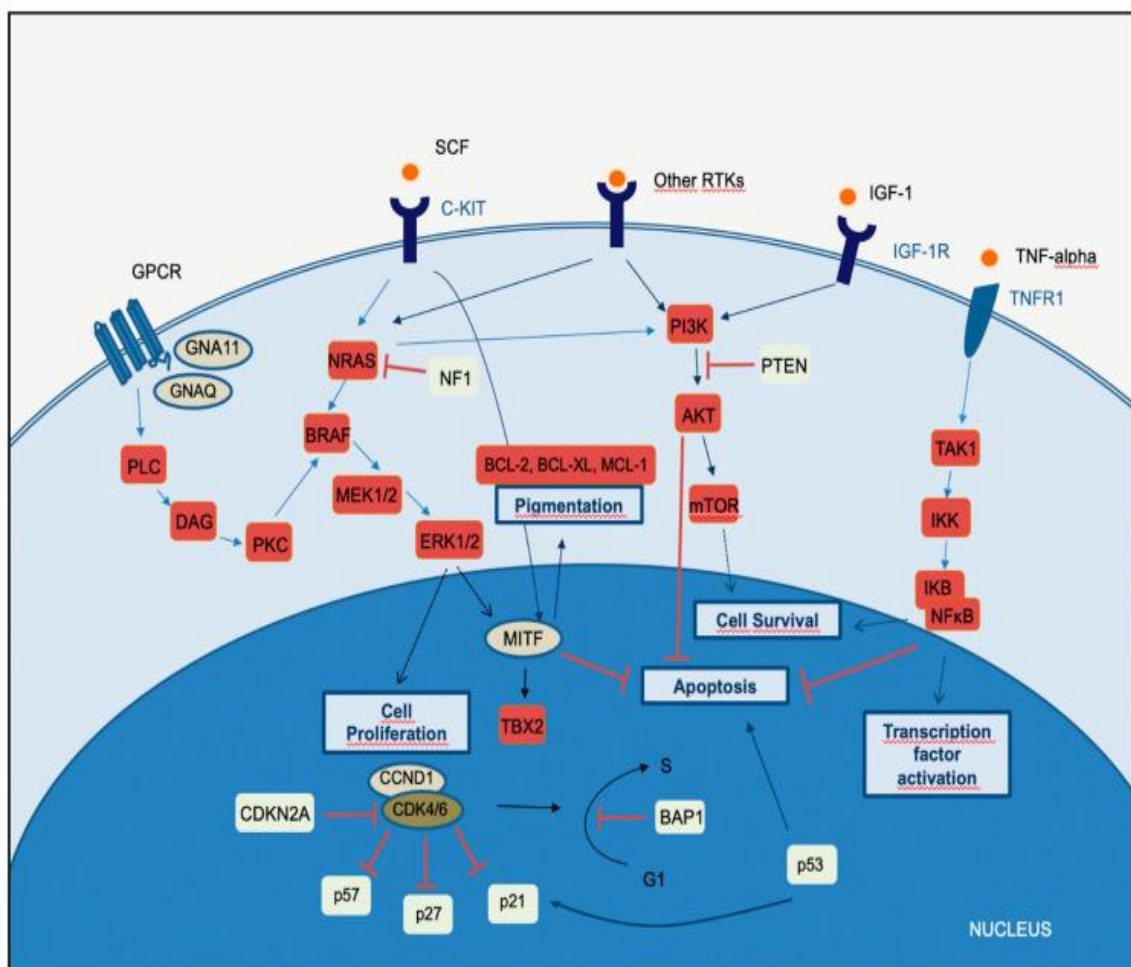


Figure 30 : les voies de signalisation du mélanome [70]

Les néoplasmes mélanocytaires au potentiel biologique incertain représentent un défi unique pour les pathologistes et les cliniciens traitants. Les tests auxiliaires permettant de différencier les néoplasmes mélanocytaires bénins des néoplasmes malins comprennent l'immunohistochimie (IHC) et les tests moléculaires via l'hybridation génomique comparative (CGH), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), le profilage de l'expression génétique (GEP), les réseaux de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) et le séquençage de nouvelle génération (NGS).

Ces tests peuvent faciliter un diagnostic plus définitif et orienter le traitement dans les cas où le diagnostic est incertain ou controversé par l'histopathologie. Les tests auxiliaires doivent être utilisés en complément de l'examen clinique et de l'examen dermato-pathologique spécialisé et doivent donc être interprétés dans le contexte de ces résultats.

Diverses études sur le test GEP pronostique suggèrent son rôle en tant que prédicteur indépendant d'une issue plus défavorable, bien qu'il ne soit pas supérieur à l'épaisseur de Breslow .

Un certain nombre d'altérations génétiques somatiques ont été identifiées dans le mélanome cutané, dont quelques-unes sont des mutations conductrices ciblables qui peuvent provoquer des métastases.

Plusieurs mutations spécifiques (BRAF, NRAS, KIT) sont impliquées dans le mélanome cutané :

- **Mutation BRAF** (proto-oncogène B-Raf) : +++

BRAF est une sérine-thréonine kinase qui active la voie de la kinase activée par les mitogènes. Les mutations de ce gène entraînent une croissance et une prolifération des cellules.

Certaines caractéristiques cliniques sont associées à une fréquence plus élevée de mutations BRAF (par exemple, une peau exposée au soleil de façon intermittente, un âge plus jeune, une localisation dans le tronc)

Les mutations de BRAF V600 sont associées à la sensibilité aux inhibiteurs de BRAF.

Les mutations de BRAF V600 sont également associées à la sensibilité aux inhibiteurs de MEK.
[71]

- Mutations de KIT :

KIT est un récepteur de tyrosine kinase qui favorise la croissance et la prolifération cellulaire

Les mutations de KIT sont présentes dans 10 à 15 % des mélanomes des muqueuses et acraux. Elles sont également présentes sur 2 à 3 % de la peau exposée au soleil de façon chronique, mais rarement sur une peau exposée au soleil de façon intermittente. Ainsi, les caractéristiques cliniques peuvent guider la décision d'effectuer ou non un test de mutation KIT37.

Les amplifications de KIT semblent avoir une sensibilité minimale ou nulle aux inhibiteurs de KIT.

- Mutations NRAS (proto-oncogène NRAS) :

NRAS est une GTPase qui active la signalisation de la protéine kinase activée par des agents mitogènes et d'autres voies de signalisation, entraînant la croissance et la prolifération cellulaire.

Les mutations NRAS semblent être corrélées à une mauvaise survie dans les mélanomes localisés et avancés.

Les mutations NRAS sont présentes dans environ 15 % des mélanomes dans les peaux exposées au soleil de façon chronique et intermittente, les surfaces acrales et muqueuses de la peau ; permettant ainsi l'identification des patients qui ne bénéficieront pas de tests moléculaires supplémentaires.

Les inhibiteurs de MEK peuvent produire des réponses chez une minorité de patients présentant des mutations NRAS. [72]

- Autres mutations peu courantes détectées par le panel NGS 45 dans NTRK1, NTRK2 et NTRK3 sont peu fréquentes (<1%) dans tous les sous-types de mélanome.
- Les fusions dans ces gènes correspondent à un taux de réponse élevé aux inhibiteurs de TRK larotrectinib ou entrectinib.

Biomarqueurs ayant une utilité potentielle pour l'immunothérapie :

- **PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) :**

PD-L1 est une molécule de corégulation qui peut être exprimée par les cellules tumorales et les macrophages infiltrant les tumeurs, et inhiber les réponses anti-tumorales médiées par les cellules T.

PD-1, un récepteur des cellules T, se lie à PD-L1, inhibant ainsi l'activation des cellules T. 52

L'IHC pour PD-L1 peut aider à identifier les patients plus susceptibles de répondre aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire .

L'interprétation de l'IHC de PD-L1 est généralement axée sur la proportion de cellules tumorales exprimant une coloration membranaire à n'importe quel niveau et constitue donc une variable continue.

Le seuil permettant de définir un niveau élevé d'expression de PD-L1 cliniquement pertinent dépend de l'anticorps et de la plateforme utilisés, qui peuvent être uniques pour chaque traitement par inhibiteur de point de contrôle.

Une expression élevée de PD-L1 (>5%) peut être un marqueur de résultats équivalents avec le nivolumab en monothérapie par rapport à l'association ipilimumab et nivolumab chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, néanmoins une faible expression de PD-L1 peut être un marqueur de résultats moins bons avec le nivolumab en monothérapie par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab.

- **charge de mutations somatiques :**

Le nombre total de mutations présentes dans une tumeur (charge mutationnelle) semble être en corrélation avec la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans le mélanome et d'autres cancers

Le mécanisme de cet effet peut être lié au nombre croissant de mutations produisant des néoantigènes de plus en plus nombreux, des protéines qui semblent étrangères au système immunitaire.

L'utilisation du fardeau mutationnel pour guider les décisions de traitement reste expérimentale à l'heure actuelle.

3. diagnostic :

3.1. Diagnostic positif :

3.1.1. diagnostic clinique : examen clinique

Au cours de la dernière décennie, de nombreux nouveaux outils ont été développés pour améliorer le diagnostic clinique du mélanome cutané.

Le diagnostic de mélanome est suspecté cliniquement surtout par l'inspection, facilité principalement par la dermatoscopie et confirmé par un examen anatomopathologique ; cet examen aide également aux décisions thérapeutiques précoces et à l'évaluation pronostique.

Le dépistage à un stade précoce constitue actuellement un moyen essentiel pour offrir un traitement curatif. [73]

3.1.1.1 l'examen a l'œil nu :

Il reste la méthode de dépistage la plus simple pour les patients et les personnels de santé non experts de la santé. **Asymétrique, bord irrégulier, couleurs multiples inhomogènes, diamètre supérieur à 6 mm (ABCD)** . De plus, comme on pense que le mélanome se développe rapidement contrairement aux lésions bénignes, un critère supplémentaire a été ajouté à la règle ABCD : E pour tenir compte de **l'évolution** de la taille, des contours, des couleurs ou des symptômes (prurit, saignement...) .

Cette règle de diagnostic spécifique a été élaborée. Pour faciliter le dépistage, l'algorithme « ABC » proposé par l'American Cancer Society et la « 7 points check list » utilisée au Royaume-Uni sont les plus couramment utilisés.

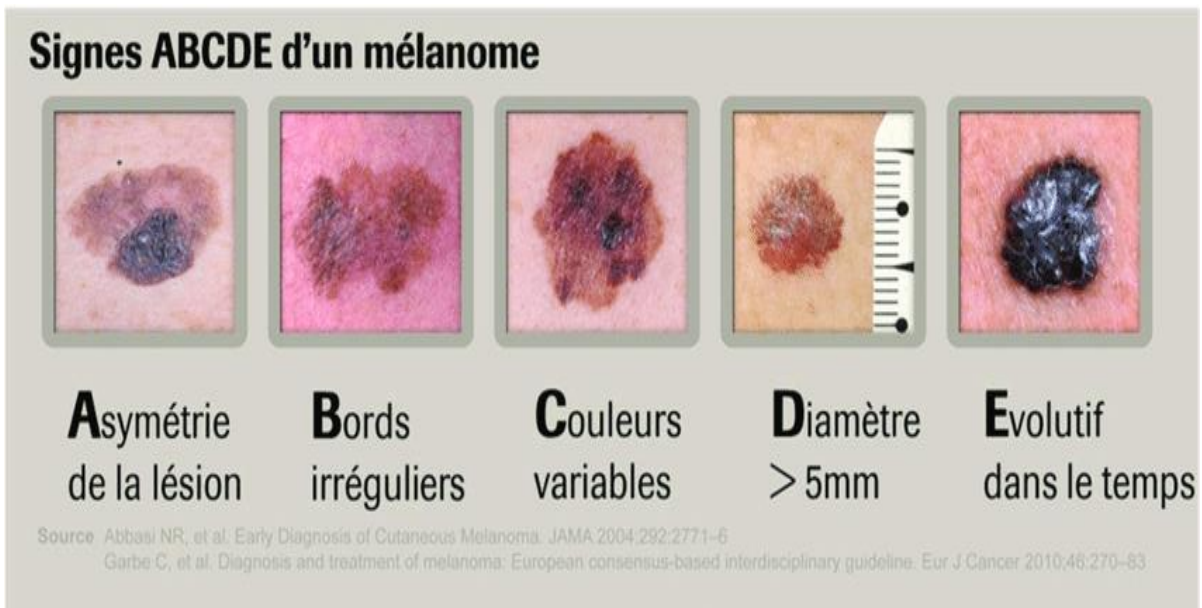


Figure 31 : règle ABCDE du mélanome [74]

Le principal critère anamnestique pour le diagnostic du mélanome est une modification récente d'une lésion pigmentaire en ce qui concerne sa taille (critère E = extension) , sa couleur (apparition de zones plus sombres ou au contraire plus claires),et sa surface (apparition de zones en relief). (53)

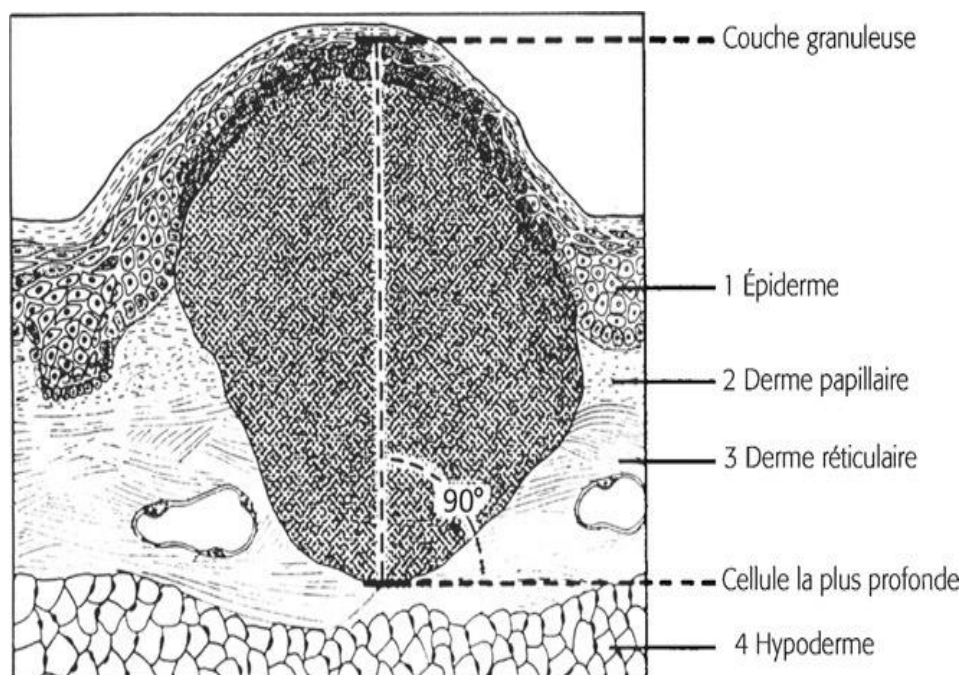


Figure 32 : Indice de Breslow [57]

A ces critères principaux, peuvent s'ajouter des surfaces irrégulières, la présence **d'ulcères** ou de nodules, la présence de halos d'inflammation ou de halos de dépigmentation, l'apparition d'hémorragie spontané après un traumatisme, tous ces signes sont en retard. Les symptômes fonctionnels (douleurs, démangeaisons) sont peu fréquents et surviennent généralement plus tardivement [75] .

Cependant, l'identification d'un mélanome lors de l'examen clinique reste difficile pour le mélanome in situ, de petite taille et pour les formes nodulaires et achromiques. ; Le signe du « vilain petit canard » . (une lésion est considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient) . [76]



Figure 33 : signe de vilain petit canard [77]

3.1.1.2 évaluation dermatoscopique :

Malgré sa technologie primitive, ce minuscule instrument utilisant une lumière blanche et une loupe (généralement 10x ou 20x) a révolutionné le diagnostic du mélanome. Une méta-analyse (64) de neuf études publiées de niveau 2 [79] [80] a estimé la sensibilité du diagnostic de mélanome cutané macroscopique à 71 % voire 90 %; la spécificité est estimée à 81 à 90 %, respectivement. Avec une formation minimale, la dermatoscopie a fait ses preuves en pratique courante pour les mains expérimentées [81] et les médecins généralistes. [82] [79] .

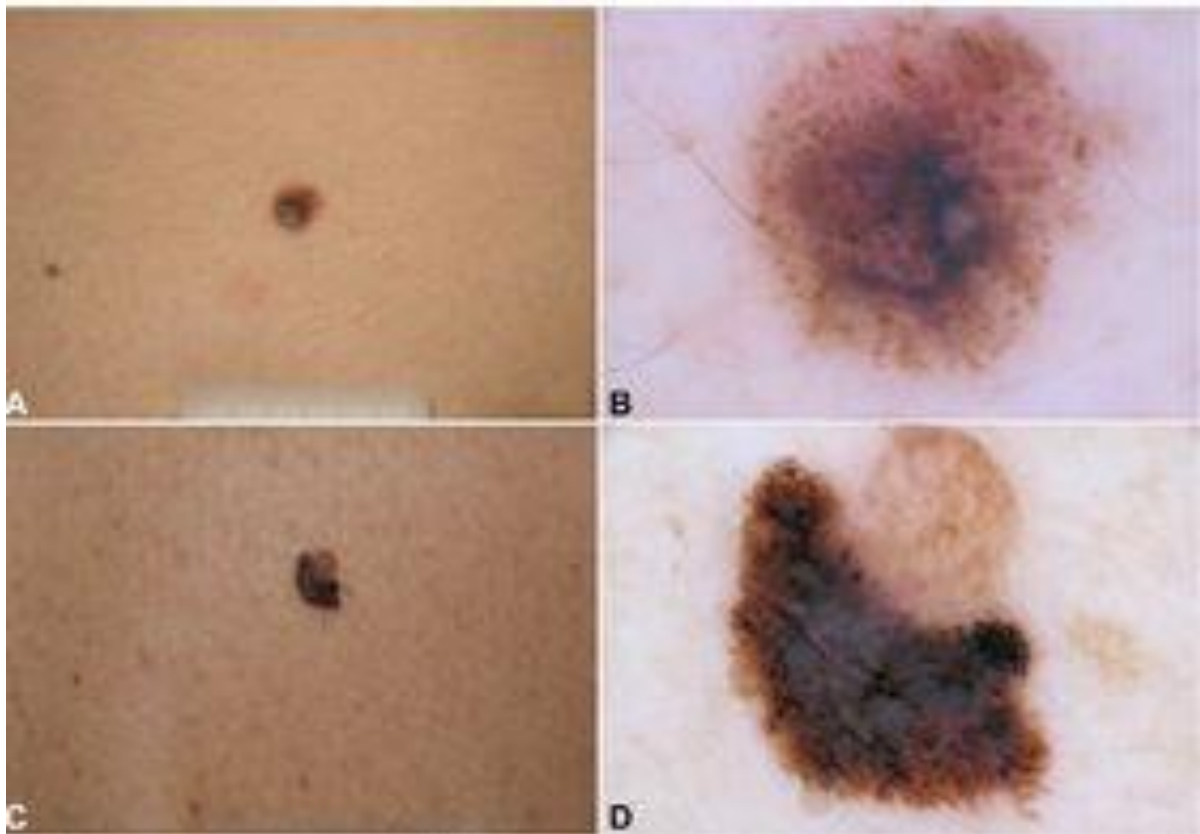


Figure 34 : Aspect clinique et dermoscopique de 2 mélanomes associés à des nævus [73]

Les critères basés sur l'architecture et le type de réseau pigmentaire, sur la présence de signes d'inflammation ou de régression, et sur la présence d'agréats de pigment ont conduit à une nouvelle sémiologie [83]

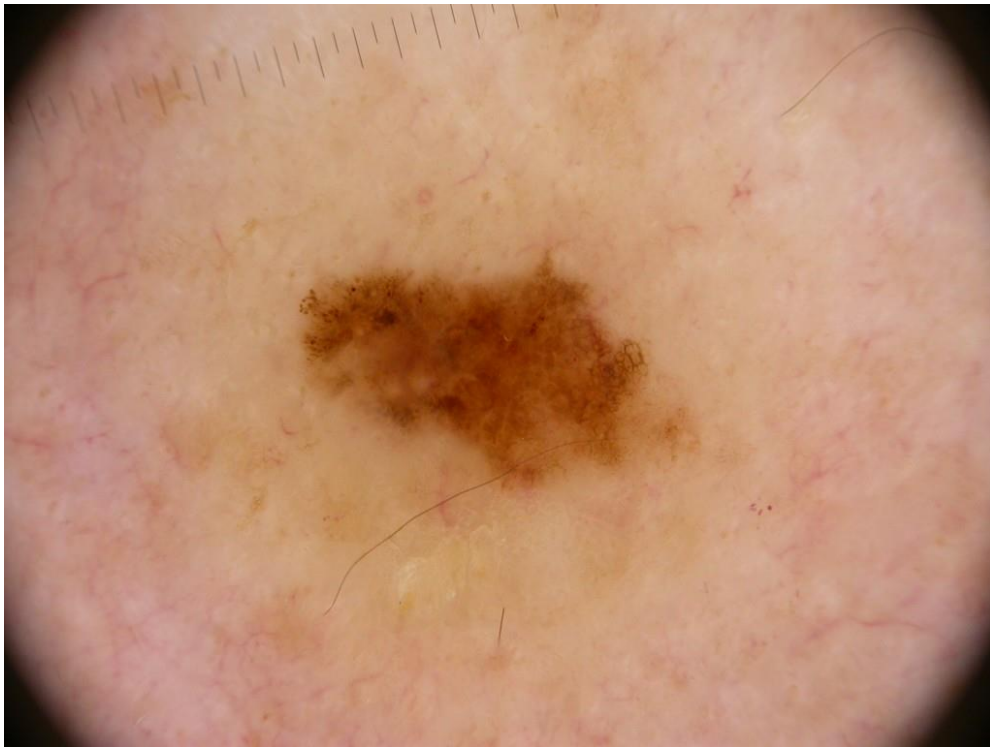


Figure 35 : mise en évidence d'un mélanome au dermatoscope [84]

3.1.1.3 Examen clinique général :

3.1.1.3.1 signes généraux :

- Amaigrissement
- Anorexie
- Asthénie
- Altération de l'état général (évaluée selon le score OMS)
- Fièvre
- sueurs nocturnes ..
- pâleur

Dans notre série 6 patients présentaient un amaigrissement (24%), 5 patients avaient une AEG (20%), 2 patients étaient anorexiques (8%), et 1 patient a présente des épisodes fébriles (4%).

16 patients avaient un score OMS 0-1 (64%), 7 patients avaient un score de 2 (28%), 2 patients présentaient un score de 3 (8%) . .

3.1.1.3.2 signes fonctionnels :

- Toux, hémoptysie ..
- hépatalgie, ascite, ictère ..
- douleur osseuse, fractures spontanées pathologique, hypercalcémie..
- hémiplégie, crises convulsives, confusion ..
- adénopathies ..

Les patients de notre série avaient comme signes fonctionnels ; une toux chez 18 patients (72%), des lésions cutanées chez 8 patients (32%), une hépatalgie chez 7 patients (28%), des douleurs osseuses chez 7 patients (28%) et des signes neurologiques chez 5 patients (20%) .

3.1.2. Gestes diagnostiques :

Un diagnostic de MC est généralement confirmé par une biopsie cutanée réalisée sous anesthésie locale, en utilisant l'une des trois techniques suivantes :

- Biopsie en effleurant la soucoupe.
- Poinçonner la biopsie ou exciser étroitement avec des marges de 2 mm .
- Excision étroite avec une marge de 2 mm .

Cela peut interférer avec les futures biopsies des ganglions lymphatiques sentinelles (SLNB), il est donc préférable de réséquer étroitement le tissu adipeux sous-cutané sans endommager le tissu adipeux sous-cutané pour éviter la rupture des vaisseaux lymphatiques. À une extrémité, la cicatrice doit être orientée le long de l'axe longitudinal. Les biopsies doivent évaluer la profondeur de l'invasion (épaisseur de Breslow), car il s'agit de l'indicateur pronostique le plus important et guide le traitement. [85] .

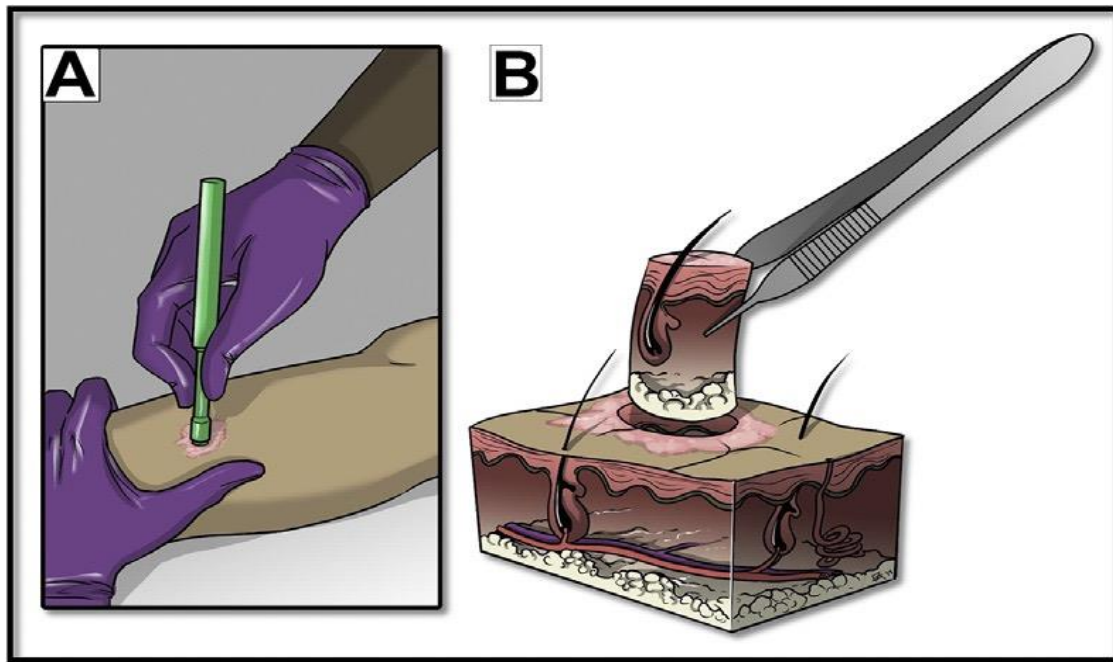


Figure 36 : technique de biopsie percutanée [86]

Une biopsie à l'emporte-pièce est réalisée sur une lésion suspecte de l'avant-bras (A) et un bouchon de tissu est prélevé jusqu'au niveau de la graisse sous-cutanée (B).

En général, les biopsies de la lésion entière sont idéales pour éviter les erreurs d'échantillonnage, mais cela peut être peu pratique pour certains sites ou de grandes lésions. Les données indiquent que la biopsie à l'emporte-pièce est supérieure à la résection tumorale. Aucun effet indésirable sur la survie [87]

Pour les patients présentant une lésion cutanée primaire inconnue avec un ganglion lymphatique volumineux ou une maladie métastatique, l'aspiration à l'aiguille fine peut être utilisée avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 %. [88]

Il existe de rares cas de dissémination de la tumeur le long du trajet de la biopsie; il faut donc surveiller cliniquement la récurrence de la tumeur [88] .

Si l'aspiration à l'aiguille fine ne correspond pas à la forte suspicion clinique , une biopsie d'excision doit être réalisée pour confirmer le diagnostic . [88]

Une confirmation tissulaire est nécessaire même en cas de maladie métastatique à distance, avec séquençage moléculaire pour les mutations communes qui est désormais la norme..

Selon les directives de NCCN ; lors de la biopsie d'une lésion pigmentée suspecte il est préférable de pratiquer une biopsie d'excision/complète (elliptique/ fusiforme, à l'emporte-pièce ou par un rasage en profondeur) avec des marges de 1 à 3 mm, en Évitant les marges plus larges pour permettre une cartographie lymphatique ultérieure précise.

Une biopsie incisionnelle ou à l'emporte-pièce de la partie cliniquement la plus épaisse ou la plus atypique de la lésion est acceptable dans certaines zones anatomiques (p. ex. paume/semelle, doigt, visage, oreille) ou pour les très grandes lésions.

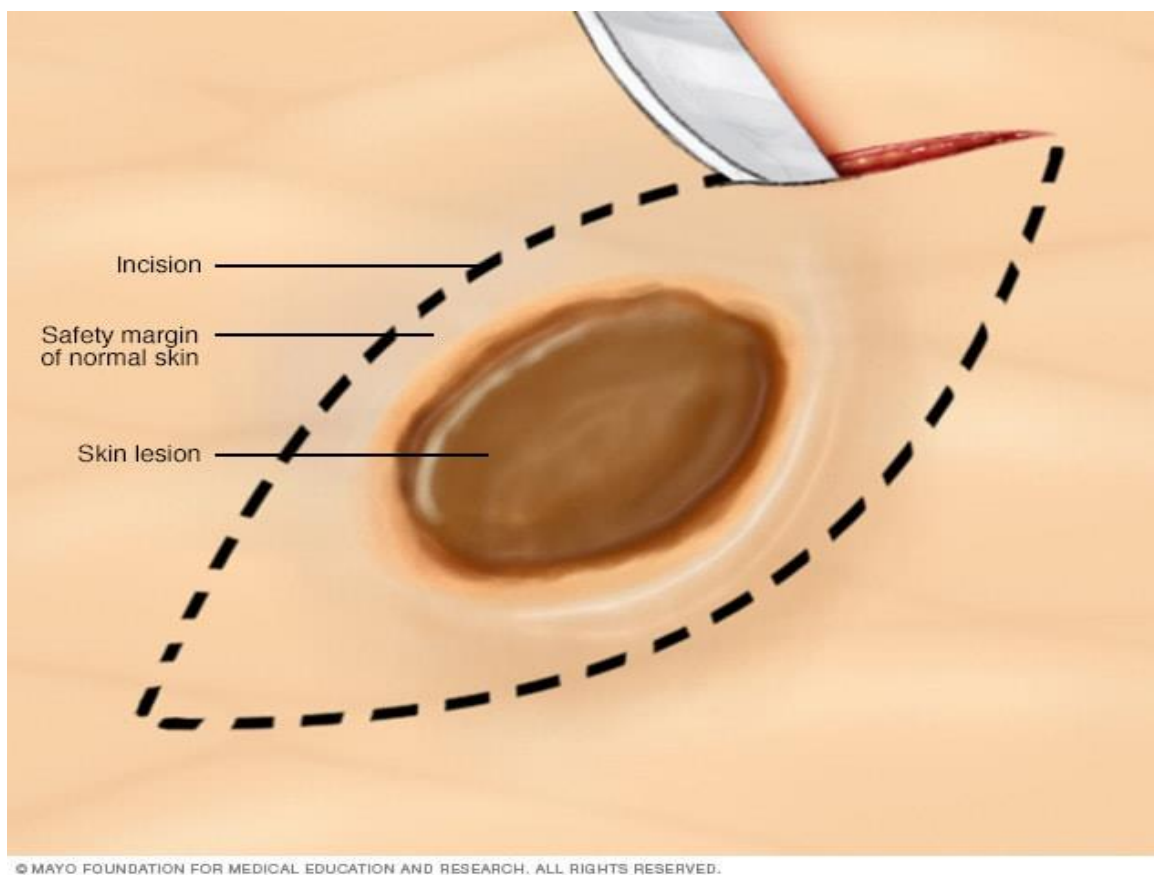


Figure 37 : biopsie exérèse du mélanome [86]

Des biopsies multiples de "repérage" peuvent aider à orienter la prise en charge des très grandes lésions alors que la biopsie superficielle peut compromettre le diagnostic pathologique et l'évaluation complète de l'épaisseur de Breslow, mais elle est acceptable lorsque l'indice de suspicion est faible. Cependant, une biopsie large peut être optimale pour l'évaluation histologique d'un mélanome in situ (MIS), de type lentigo maligna (LM) (c'est-à-dire un mélanome sur une peau présentant des dommages solaires cumulatifs élevés).

Une biopsie d'excision à marge étroite répétée est recommandée si une biopsie partielle initiale est inadéquate pour le diagnostic ou la microstadification, mais ne doit pas être effectuée si l'échantillon initial répond aux critères de la SLNB.

20 de nos patients ont bénéficié d'une biopsie de la lésion primitive alors que 5 patients ont profité d'une biopsie des métastases. (2 biopsies des métastases hépatiques, 1 au niveau du poumon, 1 cutanée et 1 cérébrale)

3.1.3. diagnostic histologique :

(voir chapitre anatomopathologie)

3.1.4. biologie moléculaire pour le diagnostic et le pronostic du mélanome cutané :

(voir chapitre anatomopathologie)

Les indications pour les tests génétiques :

- Le test de mutation BRAF est recommandé pour les patients de stade III à haut risque de récurrence pour lesquels une future thérapie dirigée contre BRAF pourrait être une option.
- Lors de la présentation initiale d'une maladie de stade IV ou d'une récurrence clinique, il faut obtenir des tissus pour vérifier les altérations de BRAF et, dans le contexte clinique approprié, de KIT à partir d'une biopsie de la métastase (de préférence) ou de matériel d'archives si le patient est envisagé pour une thérapie ciblée.

Un profilage génomique plus large (par exemple, des panels NGS plus importants, des mutations BRAF non V600) est recommandé si possible, en particulier si les résultats du test peuvent guider les décisions thérapeutiques futures ou l'éligibilité à la participation à un essai clinique.

- Si le test monogénique BRAF est le premier test effectué et qu'il est négatif, les cliniciens doivent fortement envisager des panels NGS plus larges pour identifier d'autres cibles génétiques potentielles (par exemple, KIT, BRAF non V600).

Dans notre série, tous les patients ont eu le diagnostic de mélanome basé sur l'examen biologique avec complément immunohistochimie .

la mutation BRAF V600 a été révélé chez 1 seul patient ..

3.2. types cliniques du mélanome :

Il existe plusieurs types de mélanomes avec différentes localisations .

3.2.1. Mélanome à extension superficielle (SSM):

Le SSM est la forme la plus courante de mélanome (60 à 70 % des mélanomes) [57] . Elle est associée à des épisodes récurrents de coups de soleil, survenant le plus souvent à un jeune âge, par étapes [89] .Ce mélanome répond aux critères "A B C D E" [90].

Ces dernières années, les dermatologues australiens ont simplifié l'identification de ce mélanome en utilisant la règle "AC". A est l'asymétrie et C'est la couleur. [91].

Le mélanome à extension superficielle : est caractérisé par une phase de croissance horizontale dite intra-épidermique (mélanome in situ) qui précède la phase de croissance verticale de plusieurs mois voire des années.

Pendant la croissance horizontale le mélanome a un aspect d'une tache noirâtre à contours irréguliers polycycliques, une couleur inhomogène ou polychrome (marron, noir, rouge, achromique), sans reliefs lors de la palpation, alors que pendant la croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation, en pénétrant dans le derme, puis l'hypoderme.



Figure 38 : mélanome a extension superficielle [92]

3.2.2. Mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM)/ Lentigo Maligna (LM) :

Cette tumeur (10% à 15% des mélanomes) survient fréquemment chez les personnes âgées (après 60 ans) suite a une mélanose qui siège dans les zones exposées au soleil, principalement sur le visage ++ le dos de la main [93, 94] . Un lentigo maligna (ML) correspond à des proliférations malignes de lentigines, c'est-à-dire à des extensions en feuillets dans la couche basale de l'épiderme. Cette croissance peut devenir envahissante en "envahissant" le derme le long du follicule pileux. On parle alors de LMM, ou « mélanome sur mélanose de dubreuilh ». Cette lésion progresse très lentement et reste intraépithéliale pendant des années avant de devenir invasive [95].

Cliniquement, il se présente généralement comme une macule maculaire limitée, irrégulièrement pigmentée .



Figure 39 : mélanome de Dubreuilh. [92]

3.2.3. Mélanome lentigineux acral des extrémités (ALM):

Il représente 2 à 5 % des cas et est présente dans les peaux chauves (paumes, plantes des pieds, marges latérales des doigts et des orteils, région sous-unguéale), souvent un diagnostic tardif aggravant le pronostic . Au stade précoce, il s'agit d'une couleur hypopigmentée, aplatie, mal définie (parfois confondue avec un hématome) ou d'une couleur rose incolore initialement confondue avec une infection (verrues, mycoses) ou un traumatisme (débris) et des lésions ulcéreuses. L'aspect anatomo-pathologique est caractérisé par une prolifération épidermique lenticulaire de mélanocytes atypiques associée à un allongement des papilles et une hyperplasie épidermique [96].

Au niveau de l'ongle les symptômes peuvent être des bandes pigmentées allant de la matrice au bord libre ou une mélanochie longitudinale. Cette bande peut révéler un mélanome de la matrice unguéale, mais bien sûr elle révèle aussi des tumeurs bénignes, des nævus ou des lentigos. Une biopsie de la matrice unguéale est nécessaire[83].

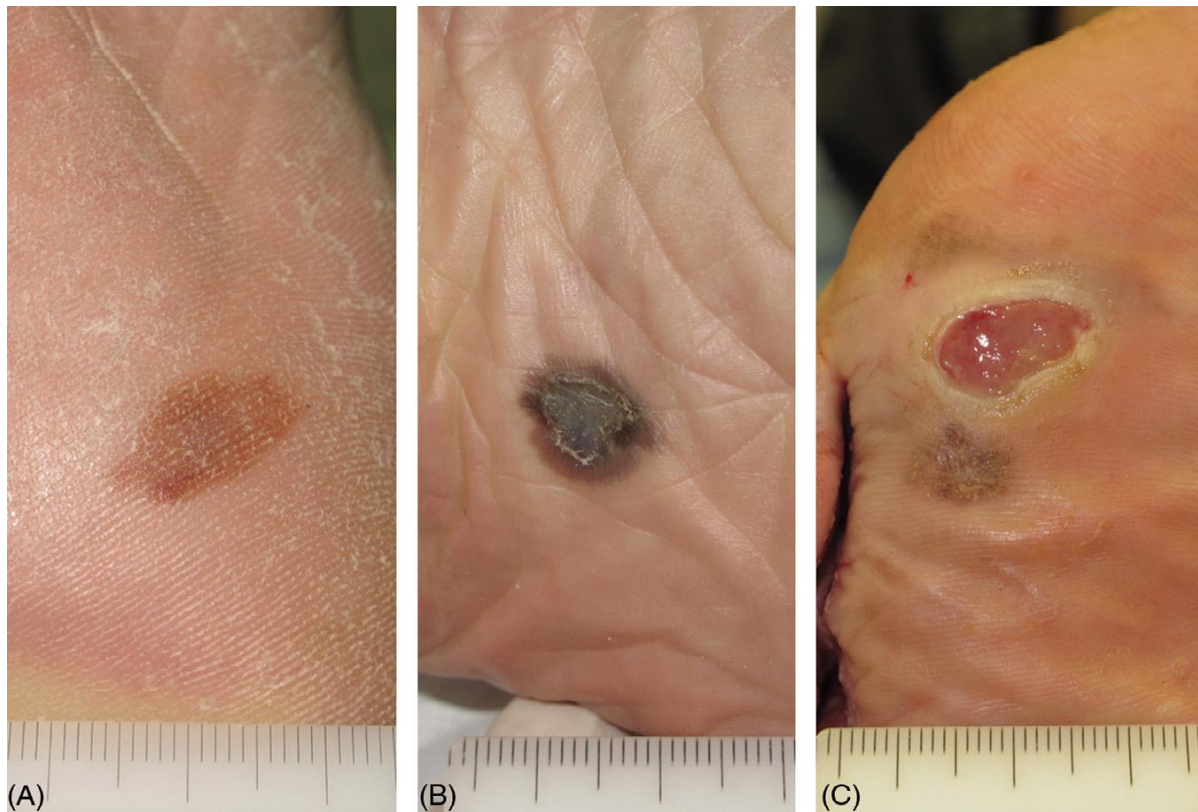


Figure 40 : mélanome lentigineux acral des extrémités [97]

Mélanome acral précoce (A) se présentant comme une macule symétrique brune claire . A ce stade, le diagnostic sans dermoscopie est très difficile.

Plus tard (B) une asymétrie de forme, une irrégularité du bord et des zones plus sombres peuvent apparaître. Les tumeurs avancées (C) peuvent s'ulcérer ou saigner.

3.2.4. Mélanome nodulaire (NM):

Le NM (10 à 15 % des mélanomes) est une diffusion tumorale qui envahit rapidement verticalement le derme et les ganglions lymphatiques et se présente le plus souvent sur une peau saine sous forme de nodules pigmentés bleues arrondis de quelques millimètres de diamètre. , noires, assez uniformes , parfois incolore (5 % des cas) . Sa croissance rapide peut entraîner des lésions polyploïdes ou ulcères croûteux spontanés démontrant leur agressivité [93].



Figure 41 : mélanome nodulaire [92]

3.2.5. Formes cliniques particulières :

3.2.5.1 Mélanomes des muqueuses :

Ils représentent 5 % de tous les mélanomes.

La fréquence est constante pour toutes les races. Il s'agit généralement de mélanomes de diagnostic tardif et de mauvais pronostic, d'autant plus que les tumeurs sont susceptibles d'avoir un accès rapide au drainage ganglionnaire bilatéral. Le mélanome vulvaire est plus fréquent chez les femmes âgées. Le mélanome nasal a un meilleur pronostic que les autres [98] . Le mélanome anorectal est de très mauvais pronostic car la tumeur reste longtemps non détectée. Ailleurs, c'est une anomalie.



Figure 42 : mélanome muqueux [99]

3.2.5.2 Le mélanome unguéal :

Le mélanome unguéal (MU) est la deuxième maladie maligne la plus fréquente de l'appareil unguéal. L'UM représente environ 0,18 à 2,8 % de tous les mélanomes cutanés

Le MU apparaît principalement durant la 6e et la 7 décades. Le gros orteil et le pouce sont particulièrement atteints, en raison d'une matrice plus grande. Le MU se développe au départ de la matrice essentiellement, mais peut également naître au départ du lit de l'ongle ou des replis latéraux, des structures contenant les mélanocytes.

La première manifestation est une mélanonychie longitudinale DANS 70% des cas, évoquant l'origine matricielle. 20 à 30 % des MU sont incolores et hautement ectopiques, en particulier lorsqu'ils se présentent comme une onycholyse ou une déchirure de la plaque de l'ongle. Rarement, l'UM provient du lit de l'ongle et se manifeste par un nodule pigmenté.

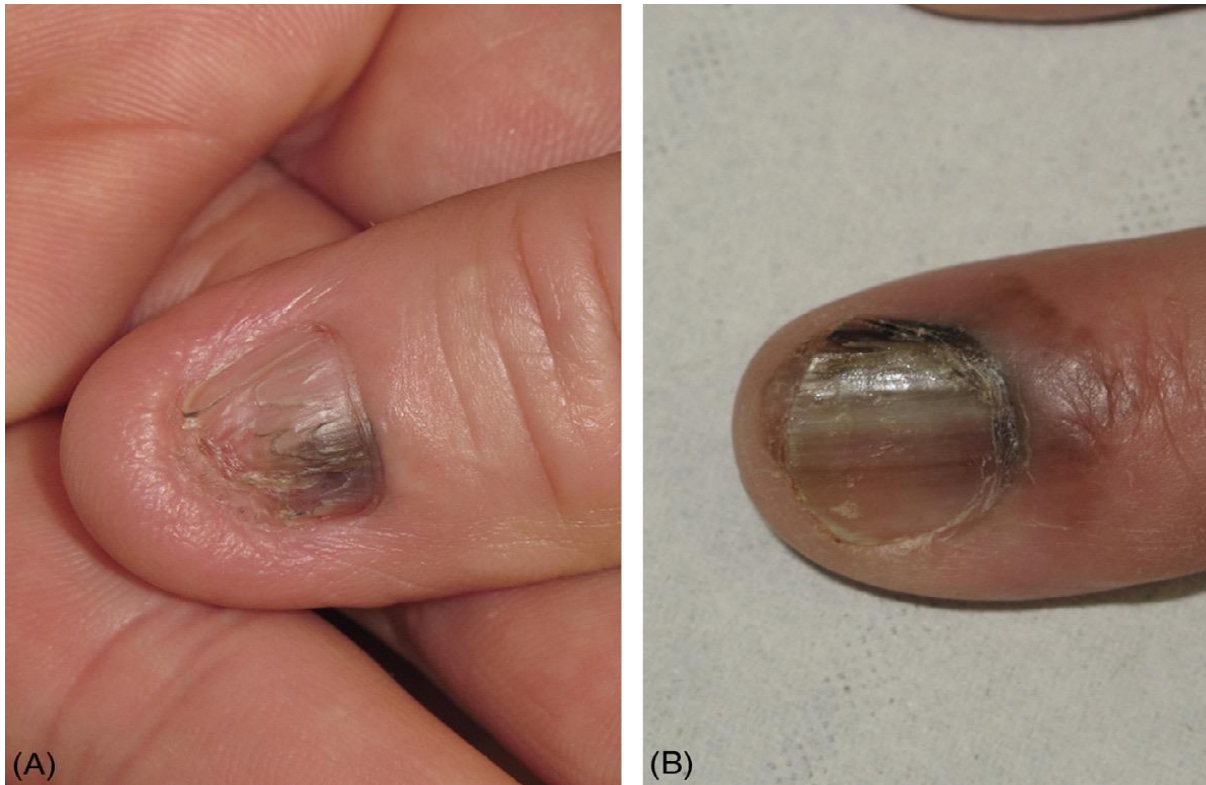


Figure 43 : mélanome unguéal [97]

Le mélanome de l'ongle (A) se développe sous la forme d'une bande pigmentée sur l'ongle et peut provoquer une onychodystrophie. Avec la progression de la tumeur (B), toute la surface de l'ongle, ainsi que la peau environnante, peuvent être affectées.

3.2.5.3 Mélanome achromique :

Ces mélanomes non pigmentés apparaissent généralement sous forme de lésions roses ou rouges. Leur diagnostic est difficile car ils peuvent mimer de nombreuses autres lésions (carcinome basocellulaire, fibrome, granulome).

Leur pronostic est généralement sombre, d'une part en raison de retards fréquents de diagnostic et, d'autre part, ils ont tendance à être nodulaires à croissance rapide.



Figure 44 : mélanome achromique [97]

Le mélanome achromique plat (A) présente des caractéristiques cliniques très subtiles, ce qui rend sa reconnaissance clinique extrêmement difficile. Le mélanome achromique nodulaire (B) est également caractérisé par un aspect clinique peu spécifique et doit être différencié principalement du carcinome basocellulaire et des tumeurs vasculaires.

3.2.5.4 mélanome de l'enfant :

Il est encore exceptionnel et difficile à diagnostiquer. En effet, de nombreux diagnostics erronés de mélanome correspondent à des nævus inflammatoires progressifs de type Spitz qui présentent des anomalies cytologiques faussement évocatrices de malignité. Les mélanomes survenant avant l'âge de 20 ans représentent 1 à 4 % de tous les mélanomes [100] , et les mélanomes qui surviennent avant la puberté représentent 0,3 à 0,4 %. Le mélanome infantile survient le plus souvent de novo, à l'exception du mélanome congénital .

Dans notre série on constate différentes localisations des lésions cutanées primitives ; 10 patients avaient les lésions au niveau des membres inférieurs (40%), 6 patients les avaient au niveau du tronc (24%), 4 patients avaient les lésions au niveau de la tête et du cou (16%), 3 patients avaient 6 lésions à localisation cutanéomuqueuse (12%) et 2 patients présentaient des lésions au niveau des membres supérieurs (8%).

Formes histologiques particulières :

Le mélanome dit "de type Spitz" est généralement observé chez les enfants et les jeunes adultes. Ce concept couvre la difficulté histologique d'isoler des nævus spécifiques du mélanome. La propagation métastatique du mélanome de type Spitz est principalement confinée aux ganglions lymphatiques et a un pronostic favorable.

Le mélanome desmoplasique est rare.

L'aspect histologique est celui de proliférations cellulaires fusiformes disposées en faisceaux d'orientations diverses, neurotropes et avec des composants jonctionnels minimes ou absents.

L'aspect clinique est trompeur :

Gonflement infiltrant, peu ou pas pigmenté. Ces mélanomes ont tendance à survenir chez les personnes âgées et sont plus susceptibles de se situer dans des zones exposées à la lumière, notamment au niveau de la tête et du cou.

Le mélanome sarcomatoïde, ou sarcome à cellules claires, est un mélanome des tissus mous fréquent dans les extrémités.

L'aspect histologique est celui d'excroissances fusiformes liées à leur origine par des marqueurs histochimiques.

Plusieurs variantes histologiques existent, mettant en évidence le polymorphisme et les difficultés diagnostiques dans des mélanomes spécifiques.

Mélanome à cellules ballonnets, mélanome à cellules fusiformes, mélanome plasmocytoïde, mélanome myxoïde, mélanome neurotrope, etc.

4. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel du mélanome dépend de la forme clinique et de la localisation du mélanome. Elles surviennent avec des lésions pigmentées bénignes ou malignes . Si la lésion est mélanocytaire, sa bénignité doit être déterminée selon des critères cliniques, dermatoscopiques et histologiques.

4.1. tumeurs mélanocytaires begnines :

Pour évaluer les lésions mélanocytaires, tout d'abord, il faut suivre la règle ABCDE utilisée pour estimer l'asymétrie, la bordure (délimitation), la Couleur, le Diamètre et l'Evolution des lésions . Cela est particulièrement vrai pour les petites altérations cutanées pigmentées avec un diamètre inférieur à 5 mm.

Si 3 critères sur 5 sont remplis, il s'agit d'un naevus n vocellulaire atypique. Ce dernier est ensuite comparé à l'aspect clinique d'autres lésions pigmentées et éventuellement évalué par microscopie de surface. Cela améliore la précision du diagnostic sous l'œil d'une personne expérimentée.



Figure 45 : n vus pigmentaire [4]

Le naevus est une lésion bénigne associée à une prolifération focale de mélanocytes, communément regroupés dans l'épiderme ou le derme près de la jonction dermoépidermique [92] [101]

La différenciation entre naevi dysplasiques et mélanomes n'est pas possible avec une parfaite sécurité.

Dans les cas douteux, il faudrait préciser le diagnostic par un examen histologique.

Tableau 6 : formes cliniques du nævus pigmentaires et leur prise en charge [4]

Formes cliniques	Contexte	Particularités cliniques	Conduite à tenir
Nævus de Sutton	Enfant/adulte jeune	Halo de vitiligo	Pas d'exérèse systématique
Nævus atypique	Apparition vers 10 ans	Asymétrique, hétérochrome, grande taille, nombreux	Exérèse en cas de doute diagnostique ou en cas de modification : marge de 2 mm
Nævus de Spitz	Enfant, adulte jeune	Tête et cou Rose ou marron clair Apparition rapide	Exérèse complète Marge de 2 à 5 mm Recoupe si marge positive Surveillance postopératoire
Nævus spilus	Apparition dans l'enfance	Dos et membres Tache café au lait parsemée d'éléments maculeux plus foncés	Surveillance simple Exérèse en cas de modification
Nævus congénital géant	Présent à la naissance ou < 2 ans		Surveillance attentive Exérèse précoce Excision chirurgicale itérative Procédés de reconstruction divers
Nævus de Ota	Femme asiatique Dès la naissance (50 % des cas)	Territoire V1/V2 bleuté	Surveillance Laser Q - switched
Nævus de Ito	Femme asiatique Dès la naissance	Moignon épaule, aire sus-claviculaire Bleuté	Surveillance Laser Q - switched
Tâche mongoloïde	Enfant	Région sacrée Bleu gris Disparition progressive	Pas d'exérèse
Nævus bleu commun	Congénital ou acquis	Extrémités Bleuté, grisâtre En relief+	Pas de traitement si la lésion est stable chez un adulte Exérèse (emportant l'hypoderme) en cas de modification ou en cas d'apparition brutale de novo d'un nodule bleuté

4.2. Tumeurs non melanocytaires : (2)

- Kératose séborrhéique

(anciennement verrues séborrhéiques). C'est une lésion apparue depuis les années 50 et localisée de préférence dans les zones séborrhéiques du visage, du torse et du dos, initialement à peine saillante et jaunâtre, la kératose séborrhéique s'épaissit et prend une coloration brunâtre ou noire.. Bien délimitée, la kératose séborrhéique cutanée se présente généralement avec une surface légèrement papillaire.



Figure 46 : kératose séborrhéique [102]

- **Dérmatofibrome pigmenté :**

Dérmatofibrome/histiocytosarcome. Le dérmatofibrome est la tumeur bénigne du tissu conjonctif la plus fréquente. Histologiquement, le fibrome pur est composé uniquement de fibroblastes et de faisceaux de collagène, et l'histiocytome pur est riche en cellules phagocytaires d'aspect histiocytaire. Les lésions mixtes représentent l'histiocytosarcome (HCF). C'est la lésion classique de la femme adulte, retrouvée partout mais plus facilement localisée sur les membres inférieurs, se conformant à la formation de papules ou nodules de papules, fermes en intracutané, roses à chamois.



Figure 47 : histiocytosarcome [103]

- Angiome thrombosé :

C'est plutôt le diagnostic différentiel du mélanome nodulaire, qui apparaît sous forme de nodules très foncés et se développe rapidement .



Figure 48 : angiome thrombosé[104]

4.3. carcinome basocellulaire pigmenté :

Le carcinome basocellulaire (CBC) représente 80 % des cancers de la peau et son incidence augmente régulièrement et rapidement. Son principal facteur de risque est l'exposition solaire particulièrement intense et intermittente, qui provoque des phototraumatismes.



Figure 49 : carcinome basocellulaire [105]

Ils se développent sur des zones exposées à la lumière++ (principalement le visage).

Il existe plusieurs formes cliniques : cicatricielles, superficielles, nodulaires, ulcéreuses, sclérodermiformes . Toutes ces formes peuvent être pigmentées . On parle de carcinome basocellulaire pigmenté (ou tatoué)

5. Bilan d'extension :

5.1. Bilan pré-thérapeutique de l'hôte :

L'évaluation pré-thérapeutique comprend plusieurs phases essentielles au traitement du patient; l'évaluation clinico-biologique et le bilan d'opérabilité :

- état général (indice OMS ou Karnofsky);
- Évaluation onco-gériatrique (score G8 pour les patients > 70 ans)
- NFS, TP, TCA, Groupage sanguin, ..
- bilan nutritionnel (taux de perte de poids, IMC, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, pré-albuminémie, bilan martial)

- bilan rénal : urée, créatinine, protéinurie, micro albuminurie .
- Bilan hépatique : ASAT,ALAT, bilirubine, albumine, GGT, PAL, sérologie des hépatites, échographie hépatique ..
- Fonction respiratoire : EFR, gaz du sang, radio de thorax ..
- ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque.. selon le terrain
- les comorbidités (HTA, diabète, anémie, immunodépression..) et les traitements envisagés (protocole de chimiothérapie, radiothérapie, type de chirurgie).
- LDH

Dans notre série 12 patients avaient une anémie (48%), pour les autres paramètres biologiques ; une LDH élevée chez 9 patients (36%), une cytolysé chez 3 patients (12%), une cholestase chez 2 patients (8%),une leucopénie chez un patient (4%), une thrombopénie chez un patient (4%) et une insuffisance rénale chez un seul patient (4%)

5.2. bilan de la maladie :

Le bilan initial du mélanome comprend toujours un examen clinique complet et approfondi de l'ensemble des téguments avec une palpation de toutes les aires ganglionnaires.

L'objectif de cet examen est double :

- détecter la présence d'un second mélanome . Ceci suggère que les personnes atteintes de mélanome sont à risque de développer un second mélanome qui reste important au-delà de 10 ans [106] et que la découverte de ce second mélanome se fait simultanément au premier ou dans l'année qui suit dans 19 à 39 % des cas .
- Détecter la présence d'extensions déjà métastatiques de Maladie (métastase cutanée ou ganglionnaire).

Examen clinique complet des téguments y compris le cuir chevelu et de toutes les aires ganglionnaires [67]

La place des explorations radiologiques est controversée et aucune étude n'a correctement évalué l'impact de la première évaluation sur la survie des patients.

L'échographie, la tomodensitométrie et l'IRM sont les méthodes les plus utilisées dans l'évaluation des métastases multi-viscérales dans la prise en charge des patients atteints de mélanome, mais les modalités d'imagerie scintigraphique fonctionnelle et métabolique, en particulier l'émission de positons par la tomographie au 18-fluorodésoxyglucose (18FDG) (TEP) jouent un rôle important au côté des méthodes d'imagerie conventionnelles.

La métastase du mélanome se produit le plus souvent d'abord par la **voie lymphatique** dans la région des ganglions lymphatiques régionaux. Cependant, le mélanome est une métastase **hématogène** qui affecte tous les organes, et le moment d'apparition et le site de propagation restent imprévisibles. Malgré les progrès de la technologie d'imagerie, la probabilité de détecter des métastases occultes au diagnostic initial chez les patients de stade T1a-T3b et cliniquement N0-M0 est très faible, ce qui augmente le risque de résultats faussement positifs. [107]

L'imagerie idéale consiste en une combinaison **d'IRM cérébrale** et de **TDM thoraco-abdomino-pelvienne** +++ avec injection d'iode ou un **PET scan**+++ . Étant donné que la propagation par voie hématogène peut se produire indépendamment de la propagation lymphatique, un examen systémique est recommandé pour évaluer la propagation métastatique chez certains patients à haut risque atteints de tumeurs ulcéreuses épaisses (en particulier T4b).

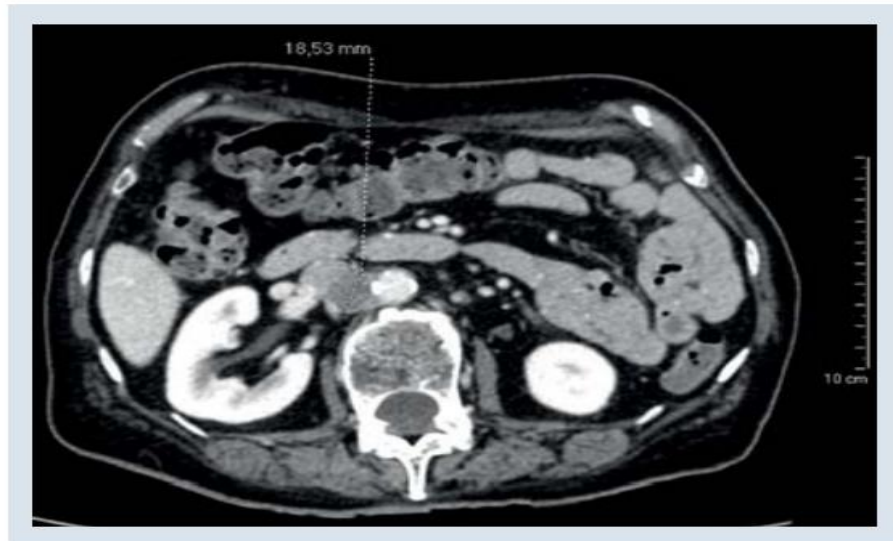


Figure 50 : Scanner abdominopelvien après injection de produit de contraste iodé : [107]
adénopathie rétro péritonéale inter-aortico-cave mesurant 18 mm dont la biopsie sous scanner a fait la preuve d'une métastase de mélanome.

Place du TEP-scanner +++

combiné à la **tomographie par émission de positrons** La tomodensitométrie (scanner TEP) est une procédure d'imagerie d'utilisation récente basée sur l'utilisation d'un marqueur ; le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué par un isotope Radioactif (^{18}F).

TEP-TDM au ^{18}F FDG est efficace car les cellules cancéreuses du mélanome ont une forte affinité pour le ^{18}F FDG (un analogue du glucose marqué avec l'émetteur de positons fluor-18). Les équipements PET modernes sont couplés à des scanners pour l'identification anatomique (PET-CT).

Une étude prospective comparant **TEP-TDM au ^{18}F FDG et IRM corps entier** dans l'évaluation cancéreuse des mélanomes de stade III ou IV de l'AJCC a montré une précision diagnostique globale de 86,7 % pour la TEP-TDM, contre 78,8 % pour l'IRM corps entier : la TEP-TDM permet de préciser l'envahissement ganglionnaire et en même temps détecter des métastases cutanées et sous-cutanées, tandis que l'IRM corps entier était plus sensible pour les métastases hépatiques, osseuses et cérébrales. L'IRM corps entier était moins sensible pour les lésions pulmonaires mais plus spécifique que la TEP-TDM .

Actuellement, la TEP-TDM au ^{18}F FDG occupe une place majeure dans l'élucidation complète des patients atteints de métastases oligométastatiques de stade IV ou solitaires avant leur chirurgie *Par conséquent, un délai de 4 semaines après la chirurgie est recommandé pour minimiser les faux positifs.*

Son utilisation aide également au diagnostic différentiel entre métastase ganglionnaire et lymphocèle postopératoire, car en cas de négativité elle offre la possibilité de surseoir à la cytoponction ganglionnaire. finalement il est possible e de réaliser un « bilan d'opérabilité » pour une métastase supposée unique avec la détection de certaines lésions qui auraient pu passer inaperçues au scanner.

Les métastases cérébrales sont mieux détectées par l'IRM cérébrale, qui est plus sensible que le scanner, et est représentée sous 2 aspects : la forme mélanique avec un hypersignal spontané en séquence pondérée T1 associé à un hyposignal en séquence pondérée T2 (figures A et B) ; la forme amélanique hypo- ou iso-intense au cortex en T1, hyper- ou iso-intense en T2. Après injection de produit de contraste (gadolinium), les métastases se rehaussent (figure C), avec une couronne d'œdème hypo-intense ; l'injection permet de détecter une éventuelle atteinte leptoméningée.

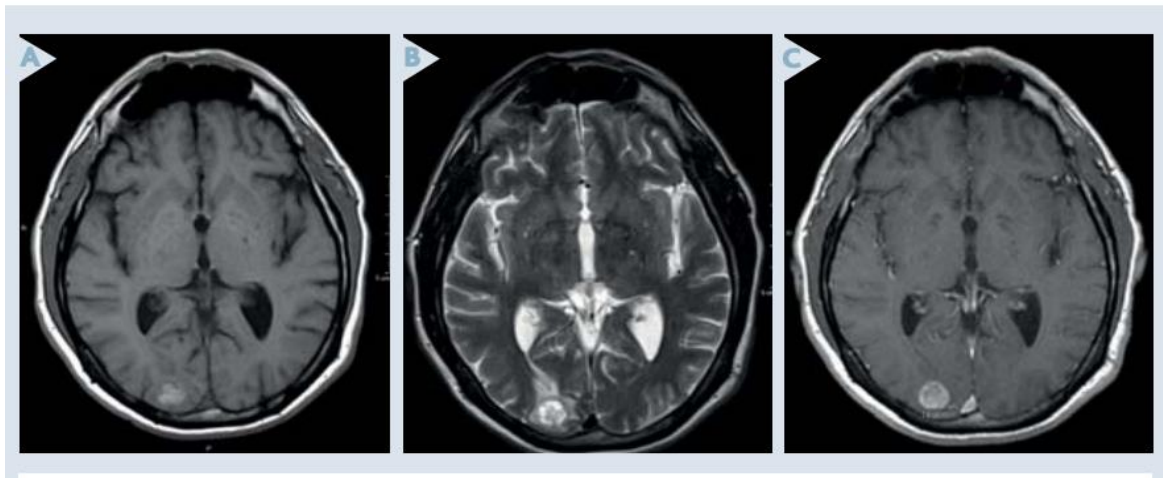


Figure 51 : IRM cérébrale en séquence T1 :

A.métastase occipitale droite hyperintense, caractéristique d'un mélanome. B. Séquence T2 : métastase hyperintense hétérogène, avec couronne d'œdème. C. La séquence T1 après injection de gadolinium montre le rehaussement du signal de la métastase.

L'intensité élevée de T1 peut correspondre à la présence de mélanine, mais peut aussi correspondre à une composante hémorragique ou une combinaison des deux. Les autres structures de la tête touchées par les métastases du mélanome comprennent les os, les muscles, le nasopharynx, la glande parotide, le plexus choroïde, l'oreille interne, canaux et orbites ; ils doivent être recherchés systématiquement lors de l'IRM.

Après les ganglions lymphatiques, le poumon est le deuxième site de métastase du mélanome. Le scanner est le test le plus sensible pour détecter les nodules uniques qui peuvent être biopsiés sous guidage .



**Figure 52 : Métastase du lobe pulmonaire supérieur droit (patient en procubitus) :
biopsie sous scanner permettant d’obtenir la preuve histologique d’une métastase de
mélanome.**

L’atteinte évolue vers des lésions multifocales typiques sous forme de nodules uniformes, arrondis et homogènes. Les plèvres, les bronches, les seins et le cœur sont des sites métastatiques moins fréquents.

Le scanner est l’examen d’imagerie de référence à effectuer au niveau thoraco-abdominopelvien. Il permet aussi un geste biopsique si nécessaire pour apporter la preuve histologique d’une métastase ganglionnaire ou viscérale. L’IRM est utile pour caractériser les lésions hépatiques indéterminée à l’échographie ou au scanner.

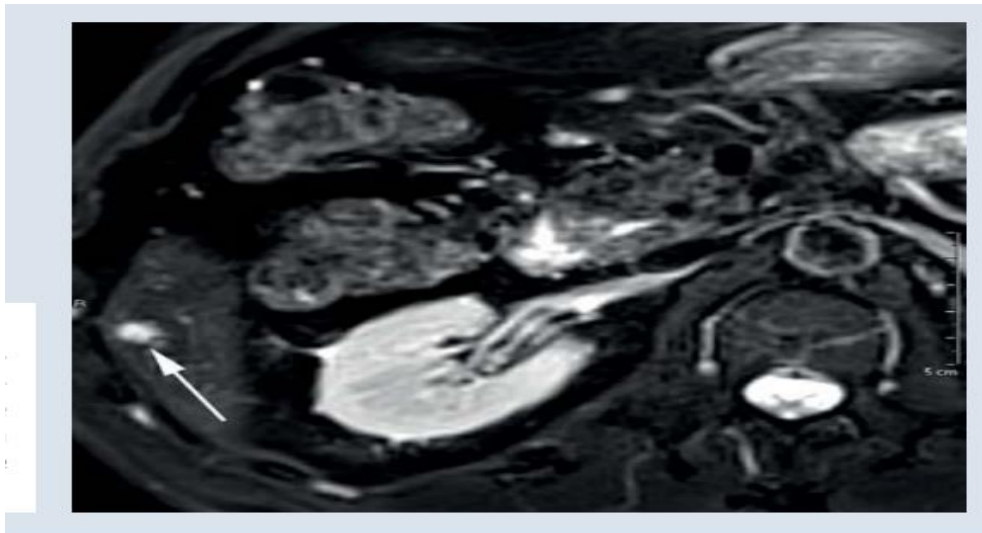


Figure 53 : IRM en séquence T2 :

métastase hépatique hyperintense du segment VI mesurant 12 mm d'un mélanome de la jambe avec extension ganglionnaire inguinale droite (flèche).

La rate, le pancréas et la vésicule biliaire sont rarement le siège des localisations métastatiques que le foie. Des atteintes gastro-intestinales, mésentériques et péritonéales sont détectées soit au bilan initial, soit à l'occasion d'une complication (invagination, perforation, occlusion, ou carcinose péritonéale)

L'échographie des ganglions lymphatiques

L'échographie va cibler la chaîne ganglionnaire la plus proche de la tumeur, car une potentielle extension des cellules cancéreuses dans les ganglions à proximité peut être visualisable par échographie

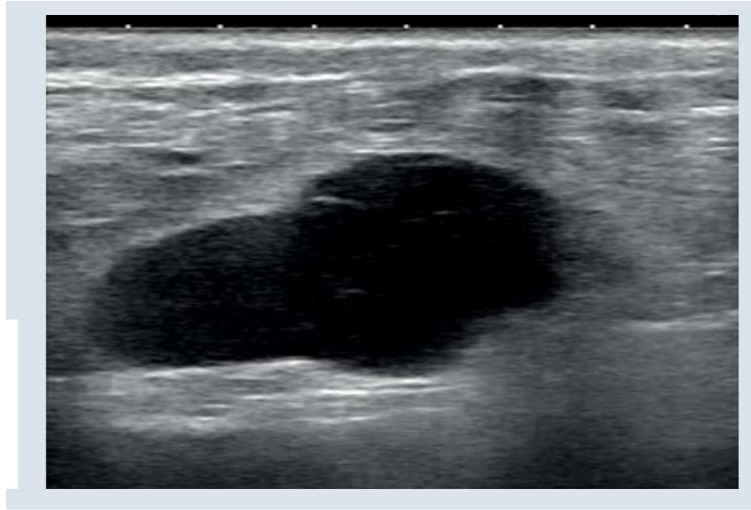


Figure 54 : échographie d'une adénopathie axillaire métastatique

l'échographie met en évidence une adénopathie axillaire métastatique, polylobée et hypoéchogène, avec perte de l'aspect hyperéchogène du hile.



Figure 55 : Biopsie guidée sous échographie d'une adénopathie inguinale métastatique d'un mélanome cutané de la jambe.

La technique du ganglion sentinelle décrite par Morton en 1990 [108, 109] utilise le marqueur radioactif ^{99m}Tc qui est injecté autour de la lésion.

Un « pool » de drainage ganglionnaire est identifié en marquant la peau après 2 heures avec une sonde gamma [110]. Une incision cutanée limitée centrée sur un repère et guidée par une sonde gamma permet d'identifier les adénopathies qui agissent comme premiers relais.

Il existe 15 à 20 % de métastases ganglionnaires occultes chez les patients N0 atteints de mélanome . Par conséquent, il est essentiel, lors de l'évaluation de l'élargissement régional, de rechercher une lymphadénopathie subclinique si la palpation des régions des ganglions lymphatiques semble normale.

La dissémination locorégionale (métastase en transit et métastase ganglionnaire locorégionale) est la plus fréquente des évolutions (70 % des cas d'extension) et l'évaluation doit être effectuée selon le stade AJCC/UICC. La procédure du ganglion sentinelle n'est pas systématiquement recommandée chez les patients avec N0 clinique.

cependant elle peut être effectuée pour des MM dont l'épaisseur est supérieure à 1 mm ou ceux qui sont ulcérés, sa positivité ayant un caractère pronostique , aussi pour des épaisseurs inférieures pour certains [111] parfois une 'échographie peut être associée pour améliorer la précision [112]

La lecture des lames doit être réalisée avec examen immunohistochimique minutieux (S100, HMB45. .).

Un curage ganglionnaire prophylactique pour les patient N0 ne semble apporter aucun bénéfice concernant la survie globale [113] .

les curages réalisés après découverte d'un ganglion sentinelle positif permettent la découverte de métastases ganglionnaires supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études [114] ,il s'avère que ces curages ne modifient pas la survie globale ni l'évolution de la maladie.

Les recommandations 2022 NCCN selon le stade du mélanome :[115 - 118]

L'imagerie pour évaluer des signes ou des symptômes spécifiques suggérant la présence de métastases est recommandée à tous les stades. Les recommandations spécifiques à chaque stade pour l'imagerie de routine pendant le bilan sont résumées ci-dessous.

- **Stade IIIB/C/D** : Imagerie transversale avec ou sans imagerie cérébrale pour la stadification de base.
- **Stade IV ou récidive** avec maladie métastatique à distance : imagerie transversale et cérébrale.
- Récidive locale satellite/en transit : imagerie transversale avec ou sans imagerie cérébrale pour évaluer l'étendue de la maladie.

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM TAP, LA PET-scan a été faite chez 10 patients, la TDM cérébrale a été réalisée chez tous les patients avec une IRM cérébrale qui a été réalisée chez 8 de nos patients, 21 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse, et 5 ont profité d'une IRM médullaire .

Dans notre série le bilan d'extension était en faveur de stade IV chez tous nos patients, avec des métastases à différentes localisations ; ganglionnaires chez 21 patients (84%), pleuropulmonaires chez 19 patients (76%) ; hépatiques chez 10 patients (40%), cutanées chez 8 patients (32%), osseuses chez 7 patients (28%), cérébrales chez 5 patients (20%), avec autres localisations différentes chez 5 patients (20%) ce qui est conforme aux données de la littérature étant donné que ces localisations métastatiques sont les plus fréquentes pour le mélanome .

5.3. Classification TNM :

Le pronostic dépend principalement des caractéristiques des lésions primaires et métastatiques.

Le système de stadification TNM a été introduit en 1992 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ; La 8e édition, mise à jour en 2018, considère trois critères : (119)

1. Stade T : L'épaisseur tumorale (mesurée en mm selon l'indice de Breslow) et la présence d'ulcération histologique. Les taux de survie des patients atteints de mélanome ulcératif sont très similaires à ceux des mélanomes non ulcéreux de deuxième catégorie T les plus élevés. Le

statut ulcératif de la tumeur primaire, la présence de métastases en transit ou satellites, le nombre de métastases ganglionnaires et la présence de métastases microscopiques et macroscopiques dans les ganglions lymphatiques sont des déterminants de la classification en sous-stade III.

Il existe une importante hétérogénéité dans les taux de survie à 5 ans pour les patients atteints de la maladie de stade III. Peut dépendre des facteurs tumoraux primaires, de la charge nodale et de la présence d'une maladie en transit ou de satellite. En particulier, dans la 8ème édition, Les maladies satellites, microsattellites ou en transit ne confèrent pas immédiatement un statut N2C ou N supérieur en l'absence d'atteinte ganglionnaire.

De plus, la stadification (IIID) a été ajoutée pour indiquer le pronostic particulièrement sombre observé chez les patients atteints de mélanome ulcératif épais avec maladie N3. Chez les patients présentant des métastases à distance, la présence de sites métastatiques et de taux sériques élevés de lactate déshydrogénase (LDH) a une valeur pronostique négative et est donc utilisée pour diviser la catégorie M en groupes distincts.

Un nouveau sous-groupe (M1d) a été formé en raison de la reconnaissance que les patients présentant des métastases de mélanome dans le système nerveux central (SNC) ont un pronostic relativement sombre dans le cadre de la huitième édition de la classification des stades de l'AJCC.

2. Stade N (stade nodulaire) : Déterminé par le nombre de ganglions lymphatiques impliqués. En cas de lymphadénopathie palpable, le statut des ganglions lymphatiques doit être confirmé par une aspiration à l'aiguille fine sous guidage échographique. En l'absence de signes cliniques préopératoires de métastases ganglionnaires, une biopsie du ganglion sentinelle doit être réalisée pour toutes les lésions d'une épaisseur supérieure à 1 mm au moment de l'intervention. En outre, si des caractéristiques à haut risque sont présentes (invasion lymphatique, numération mitotique élevée, ulcération..), la SLB doit être envisagée pour les lésions de 0,76 à 1,0 mm d'épaisseur. Les directives actuelles ne recommandent pas la SLB pour les lésions de moins de 0,75 mm d'épaisseur.

3.Stade M (métastatique) : déterminé par la présence ou l'absence de métastases. Les métastases et, si elles sont présentes, sont classées par localisation (peau, ganglions lymphatiques, intestins, poumons ou LDH élevée). Le mélanome sans ganglions lymphatiques ni métastases à distance est classé en stade I ou II selon la profondeur de l'envahissement vertical. La maladie de stade III comprend les patients présentant des métastases étendues ou microscopiques des ganglions lymphatiques et les patients de stade IV présentant des métastases.

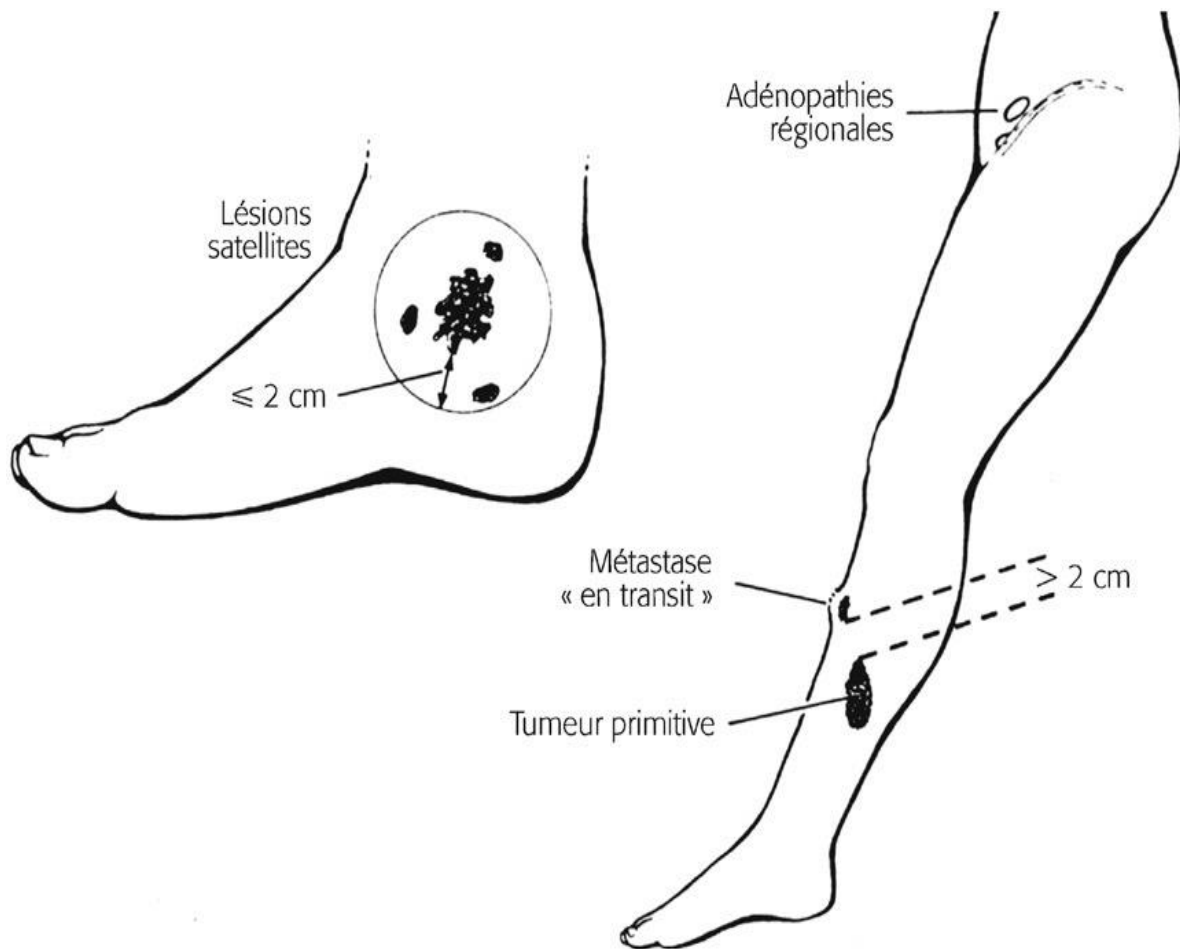


Figure 56 : recherche de métastases locorégionales : [88]

Tableau 7 : Classification par stade du mélanome cutané selon l'AJCC -8e édition [120]		
Stade	Classification	Taux de survie a 5ans
Stade 0	Tis : mélanome in situ	>98%
Stade I (A/B)	T1a : < 0,8 mm sans ulcération	92-97 %
	T1b : $\geq$ 0,8 mm ou < 0,8 mm avec ulcération	
	T2a: > 1,0 - 2,0 mm sans ulcération	
Stade II (A,B,C)	T2b : > 1,0 - 2,0 mm avec ulcération	53-81 %
	T3a : > 2,0 - 4,0 mm sans ulcération	
	T3b : > 2,0 - 4,0 mm avec ulcération	
	T4a : > 4,0 mm sans ulcération	
	T4b : >4,0 mm avec ulcération	
Stade III (A,B,C,D)	N1a: 1 ganglion infra-clinique (dans la biopsie SLN)	40-78%
	N1b :1 ganglion clinique	
	N1c : présence de métastase en transit, satellites et /ou microsattellites	
	N2a :2-3 ganglions infra-cliniques (dans la biopsie SLN)	
	N2b :2-3 ganglions dont au moins 1 clinique	
	N2c :1 signe clinique occulte ou détecté, avec des métastases en transit, satellites et/ou microsattellites	
	N3a : 4 ou plus ganglions infra-cliniques (en biopsie SLN)	
	N3b : 4 ou plus, dont au moins 1 clinique détecté, ou présence d'un nombre quelconque de conglomérat d'adénopathies	
Stade IV+++	N3c : 2 ou plus ganglions infra-cliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies, avec des métastases en transits, satellites et /ou microsattellites	15-20%
	M1a : métastases à distance de la peau, des tissus mous, y compris les muscles et/ou les ganglions lymphatiques non régionaux. LDH non enregistré ou non spécifiée	
	M1a (0) : LDH normal	
	M1a (1): LDH élevé	
	M1b: métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites de maladies M1a. LDH non enregistré ou non spécifié	

	M1b (0) : LDH normal	
	M1b (1) : LDH élevé	
	M1c : métastases à distance vers des sites viscéraux hors SNC avec ou sans sites de maladies M1a ou M1b. LDH non enregistré ou non spécifié	
	M1c(0) : LDH normal	
	M1c(1) : LDH élevé	
	M1d : métastases du SNC avec ou sans sites M1a, M1b, M1c.	
	M1d(0) : LDH normal	
	M1d(1) : LDH élevé	

Tableau 8 : Suite stade du mélanome selon la -8e édition AJCC [121]

stades	T	N	M
0	In situ		M0
IA	T1A		
IB	T1b		
	T2a		
IIA	T2b		
	T3a		
IIB	T3b		
	T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a /b-T2a	N1a-N2a	M0
IIIB	T1a/b-T2a T2b T3a	N1a-N2b N1b/c	
IIIC	T0 T1a-T3a T3b-T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N >1 N1a – N2c	
IIID	T4b	N3a – N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

6. Les facteurs pronostiques

6.1. Classification TNM :

voir bilan d'extension

6.2. Critères cliniques du pronostic :

Le phénotype de la peau , l'état de la pigmentation tumorale et la localisation anatomique sont non seulement importants pour les différences d'étiologie et d'incidence du mélanome, mais influencent également les résultats du traitement.

L'âge avancé, le sexe masculin et la localisation au niveau de la tête et du cou sont de mauvais pronostic. [122]

6.3. Facteurs biologiques :

Taux de lactate déshydrogénase (LDH) :Son augmentation indique une forte probabilité de métastases, aggravant le pronostic

Dans notre étude 9 patients avaient une LDH élevée ce qui est conforme aux données de la littérature .

6.4. facteurs pronostiques histopathologiques :

Le **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** recommande que le rapport sur la pathologie du mélanome inclue les éléments suivants : [123]

- Diagnostic et type clinicopathologique (SSM, NM, LMM, ALM); s'il existe une incertitude sur la malignité, cela doit être clairement indiqué.
- L'indice de Breslow (épaisseur au 0,1 mm près)
- L'ulcération tissulaire (présente ou absente)
- Le taux de mitoses cutané .
- La situation de la marge (profonde et périphérique)
- Microsatellites (présence ou absence)
- La desmoplasie pure
- Le niveau Clark (pour les lésions non ulcérées)

6.4.1. Indice de Breslow : +++

L'indice de Breslow est **la variable pronostique la plus importante**. Il mesure l'épaisseur verticale la plus élevée du mélanome dans une coupe histologique depuis la pointe de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'au point de pénétration cutanée le plus profond. Selon les directives AJCC , le résultat de la mesure de la tumeur doit être mesuré en millimètres avec un micromètre oculaire , et la valeur numérique doit être enregistrée à décimales (c.-à-d. 0,1 mm) [122] en cas d'ulcération de la zone qui recouvre le composant tumoral invasif le plus épais , l'épaisseur est mesurée comme la distance de la base tissulaire de l'ulcère (en excluant l'exsudat fibrineux) à la cellule tumorale la plus profondément située le long de la ligne verticale virtuelle. Un ulcère large et profond peut causer une sous-estimation de l'épaisseur de la tumeur. L'indice de Breslow permet de déterminer le stade T et de classer les mélanomes comme mélanomes minces (<1 mm), ou intermédiaires (1– 4 mm) voire épais (> 4 mm) [124].

L'épaisseur donne probablement une indication de la masse tumorale, et plus le mélanome primitif est épais, plus le risque d'atteinte microscopique des ganglions lymphatiques régionaux, de récurrence du mélanome et de décès est élevé. Il est également pris en compte dans le calcul de la marge d'incision. Et enfin, l'indice de Breslow, connu pour sa meilleure estimation et sa précision du pronostic, a remplacé le niveau de Clarke mesuré. [125] [126].

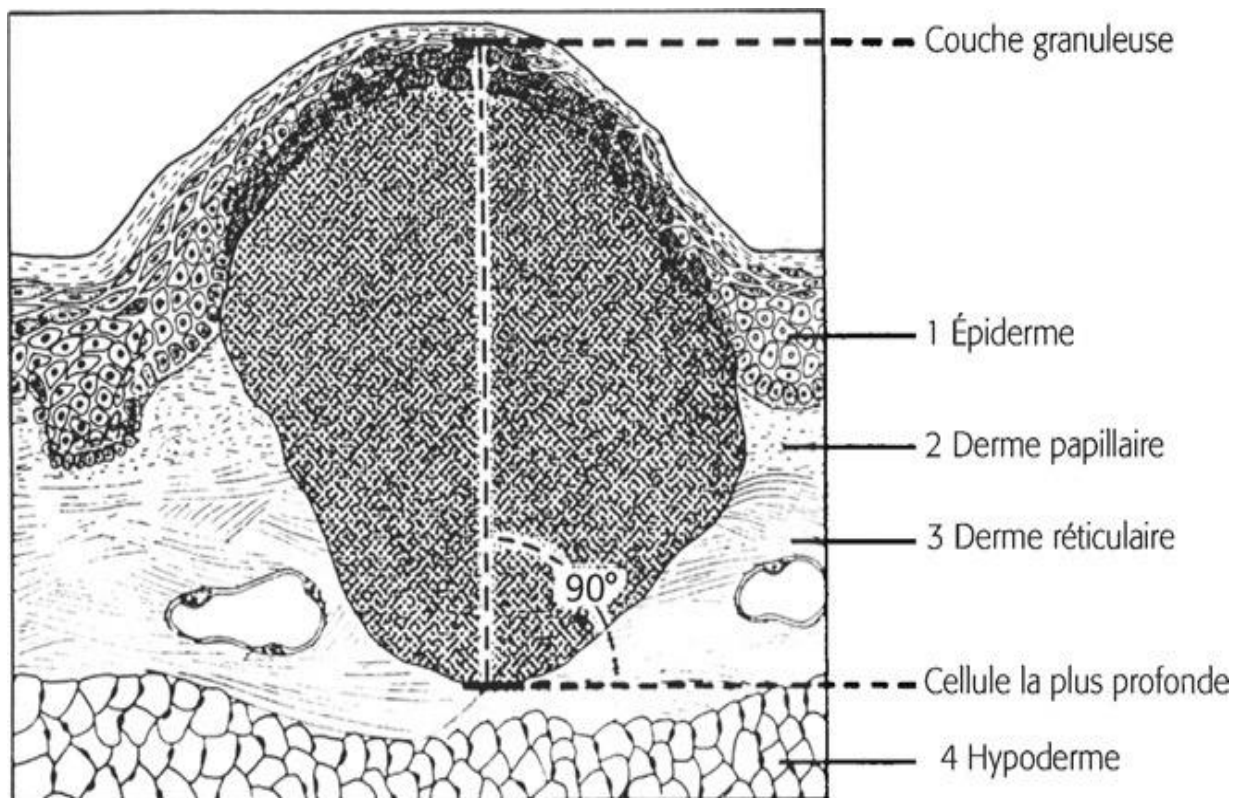


Figure 57 : Indice de Breslow [92]

6.4.2. Niveau d'invasion de Clark :

L'indice de Clark correspond au degré de pénétration profonde de la lésion dans les différentes « couches cutanées » .

Il va de I à V :

- Le niveau I correspond aux lésions intraépidermiques, ou mélanome intraépithélial.
- Le niveau II est caractérisé par une infiltration atypique de mélanocytes dans les papilles dermiques.
- Le niveau III correspond à une infiltration complète des papilles dermiques.
- Le niveau IV correspond à une infiltration dans le derme réticulaire.
- Le niveau V correspond à des lésions du tissu sous-cutané

L'épaisseur de Clark a montré une importance pronostique depuis plus de 40 ans, mais la variabilité de l'épaisseur de la peau a remis en question sa fiabilité. De ce fait , ce test a été supprimé en tant que critère de notation du système de notation de l'AJCC. Ainsi, le plan de Clarke est défini par la profondeur d'envahissement tumoral selon le compartiment anatomique (derme papillaire, réticulaire ou sous-cutané). le niveau est défini comme suit:

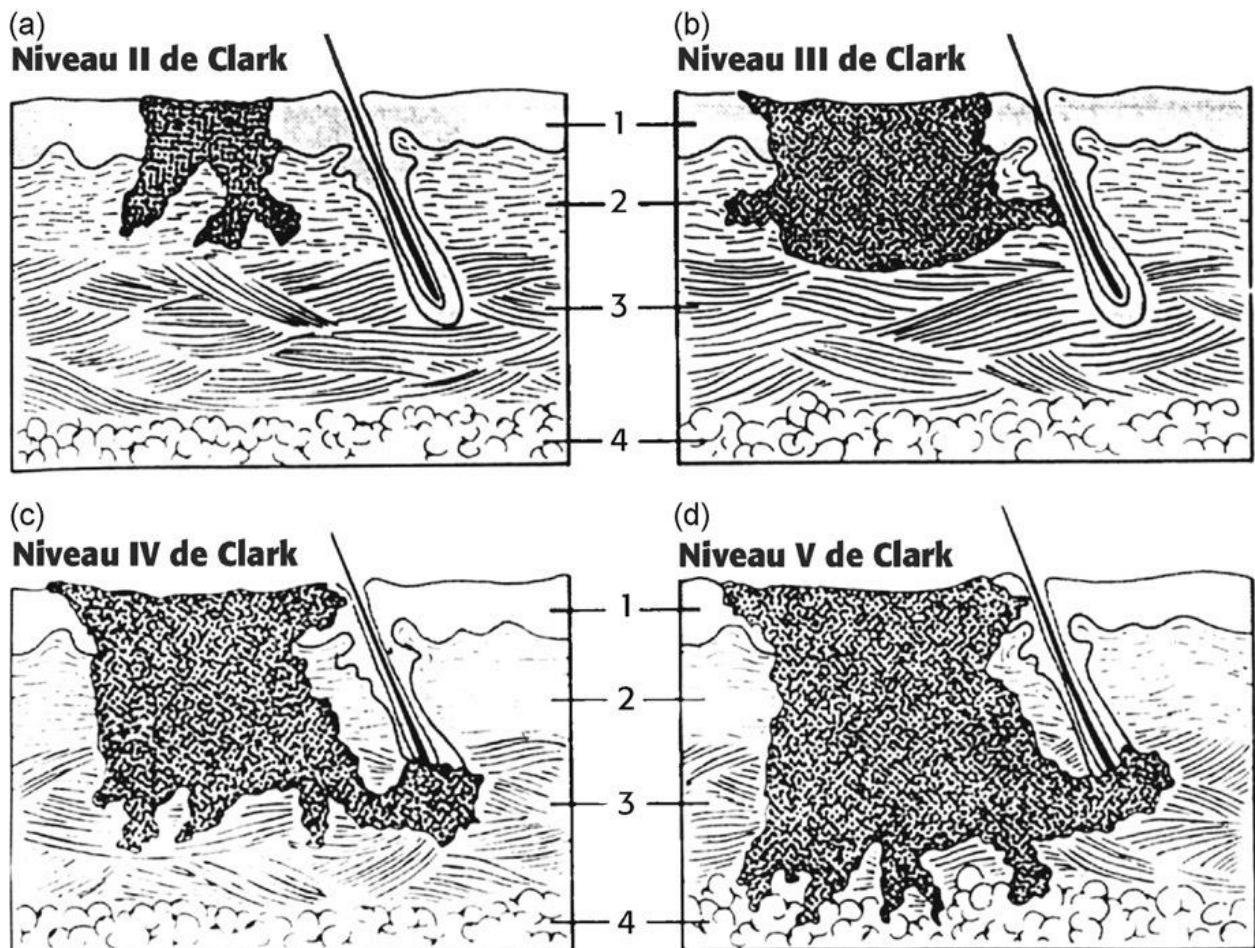


Figure 58 : Indice de Clark [92]

6.4.3. l'ulcération : ++

Défini histologiquement comme la destruction de l'épiderme par les cellules tumorales associée a une réaction du stroma. Habituellement caractérisé par la présence d'un exsudat inflammatoire aigu avec de la fibrine et du tissu de granulation [124] , il a une valeur péjorative importante, quelle que soit l'épaisseur tumorale. Ce phénomène semble être un facteur pronostique indépendant. L'ulcération et l'épaisseur de Breslow semblent être les paramètres histopathologiques les plus intéressants [93].



Figure 59 : Mélanome nodulaire achromique ulcéré de localisation palmaire. [127]



Figure 60 : mélanome ulcéré [127]

C'est un critère de stadification T et **sa présence indique un risque plus élevé de métastases**
L'hyperplasie épidermique :

Sur la plupart des sites anatomiques, l'épiderme a une épaisseur d'environ 0,1 à 0,2 mm . La variation de l'épaisseur de l'épiderme a peu d'effet sur les valeurs d'épaisseur de la tumeur de Breslow dans le mélanome avancé, et il existe une bonne corrélation entre l'épaisseur et l'invasion stromale réelle.

6.4.4. Microsatellites :

Les lésions microsatellites ont été décrites pour la première fois en 1981 comme des foyers de cellules métastatiques intralympatiques dépassant 0,05 mm de diamètre. À au moins 0,3 mm du corps de la tumeur par du collagène dermique réticulaire normal ou de la graisse sous-cutanée du composant infiltrant de la tumeur [123] .

La présence de microsatellites est un facteur de mauvais pronostic du mélanome primitif. En fait, son importance est similaire à celle des métastases satellites et de transit cliniquement prouvées (situées quelque part entre le site de la tumeur primitive et les ganglions lymphatiques régionaux)

6.4.5. Lésions en transit :

Les lésions de transit se présentent sous la forme de petits nodules pigmentés ou non pigmentés et sont le résultat de cellules tumorales piégées dans le drainage lymphatique de la peau .

Ces tumeurs apparaissent chez 5 % à 10 % des patients atteints de mélanome et sont principalement associées à des mélanome moyen et épais . [122]



Figure 61 : métastases en transit du mélanome [128]

elles sont distribuées sur un territoire radiculaire et sont alors appelées « métastases zosteriformes ».

6.4.6. invasion lymphovasculaire (LVI) :

L'invasion lymphovasculaire a été identifiée comme la présence de cellules tumorales dans la lymphe dermique et les vaisseaux sanguins entourant la tumeur primaire. C'est un marqueur de mauvais pronostic, prédisant la positivité du SLN et affectant négativement la survie globale. La détection du LVI peut se faire à l'aide de techniques de coloration simples, mais les progrès récents mettent en évidence des marqueurs endothéliaux lymphatiques tels que D2-40 ou des marqueurs de cellules endothéliales vasculaires tels que CD31, CD34 ou des facteurs de transcription nucléaire. Cependant, cette méthode n'est généralement pas recommandée pour le mélanome primaire [122]

6.4.7. La régression tumorale :

Les recommandations de l'American Society of Pathologists définissent, entre autres, le remplacement des cellules tumorales par l'inflammation lymphocytaire et l'affaiblissement épidermique par la fibrose cellulaire inflammatoire, la mélanophagocytose et la télangiectasie.

6.4.8. La nécrose :

La nécrose est une caractéristique commune, en particulier dans les grandes masses. Sa présence est en corrélation avec la malignité avec une courte survie .

6.4.9. Technique du ganglion sentinelle :

Le ganglion sentinelle correspond a une progression coordonnée des cellules tumorales dans le système lymphatique à proximité de la lésion.

Le SNB est une procédure de stadification standard chez les patients atteints de mélanome cutané primitif cliniquement localisé.

C'est le facteur pronostique indépendant le plus fort pour le mélanome clinique de stade I et II. Sa grande précision est maintenant reconnue dans toutes les directives internationales sur le mélanome. Le mélanome au statut du ganglion sentinelle négatif (SN) a un meilleur taux de survie que le mélanome SN-positif. Cependant, un SN négatif ne garantit pas une survie. [129] [130]

Par conséquent, la technique du ganglion sentinelle est recommandée pour les tumeurs malignes dépassant 1 mm, s'il y a envahissement des vaisseaux sanguins ou du tissu lymphatique, ou si le patient est jeune et a un taux mitotique élevé de manière significative. [121] [131]

7. Traitement:

7.1. Buts :

- Amélioration de la qualité de vie
- Contrôler les symptômes
- Retarder la progression de la maladie
- Prolonger la survie

7.2. Moyens :

7.2.1. Traitement médical : +++

7.2.1.1 La chimiothérapie :

Divers régimes de chimiothérapie ont été utilisés au cours des dernières décennies.

Cette une voie de rétablissement qui agit en ralentissant ou en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses en s'opposant à leur capacité à se régénérer ou se diviser .

Elle est habituellement utilisé en cas d'échec ou contre indication de thérapie ciblée ou d'immunothérapie dans le traitement des mélanome stade 3 inopérables ou stade 4.

Les agents chimiothérapeutiques les plus communs comprennent les agents alkylant (Témzolomide, Dacarbazine, Dotemustin et Nitroso),les toxines micro tubulaires et les analogues du platine . [132]

7.2.1.1.1 Dacarbazine (Déticène®)

La Dacarbazine (DTIC :dimethyl-triazéno-imidazole-carboxamide): adoptée en 1970 et considérée comme la chimiothérapie la plus efficace en raison de son taux de réponse modéré (7,5 % selon les deux essais randomisés les plus récents et les plus importants).

Elle est administré par voie intraveineuse sous forme de injection ou une perfusion lente toute les 3 semaines [133].

En outre, une autre nouvelle analyse a révélé que seul un sous-ensemble de patients a survécu au-delà de 18 mois, mais n'a pas prolongé la survie. [134] .

Cependant, d'autres résultats sur 5 ans ont également montré que l'association ipilimumab 10 mg/kg et DTIC prolongeait significativement la médiane de survie globale 2,1 mois (SG) par rapport à DTIC plus placebo (11,2 vs 9,1 mois) [135] .

7.2.1.1.2 Témzolomide (Témodal®)

Témzolomide est un pro-médicament non adopté par la FDA, dont la transformation aboutit au MTIC (5-(3-méthyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide), un métabolite actif de la dacarbazine. A l'opposé de la dacarbazine, il traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Dans le mélanome, la surproduction induite par la chimiothérapie du) a été identifiée comme un facteur causal dans le développement d'un phénotype plus tumorigène et métastatique qui peut finalement conduire à une augmentation de la résistance . Ainsi comme il a été démontré que les combinaisons de chimiothérapie et de bevacizumab (un anticorps monoclonal VEGF qui fournit des effets antiangiogéniques) agissent en synergie dans d'autres cancers.[136]

7.2.1.1.3 Carboplatine-Paclitaxel :

Outre la dacarbazine et le témozolomide, d'autres chimiothérapies ont été examinées dans le traitement du mélanome à un stade avancé afin d'essayer d'identifier les agents permettant d'obtenir de meilleurs résultats. Le carboplatine a été utilisé pour traiter un certain nombre de tumeurs solides. Le traitement par le carboplatine est cytotoxique pour les cellules, résultant de la formation de liaisons transversales de l'ADN et l'inhibition de la réplication et de la transcription.

Il a été testé dans le mélanome en monothérapie et en association avec d'autres chimiothérapies. Le Paclitaxel, a également été testé dans le mélanome. Cette classe d'agents de chimiothérapie fonctionne comme des inhibiteurs de microtubules, et ils ont pour fonction de stabiliser la polymérisation de la tubuline et la formation des microtubules, entraînant ainsi un dysfonctionnement des complexes du fuseau mitotique et la mort cellulaire.

Des patients atteints de mélanome métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ont été traités par carboplatine.

Cinq des 26 patients ont obtenu une réponse positive, ce qui donne un taux de réponse de 19%.

Une thrombocytopénie limitant la dose a été observée, ainsi que des nausées et des vomissements modérés.

Les taux de réponse observés avec le traitement par le carboplatine sont comparables à ceux observés avec la dacarbazine .

Le paclitaxel avait une activité dans le mélanome qui était comparable à l'activité observée avec la dacarbazine .

Les effets secondaires observés comprenaient une neutropénie, , l'alopecie, les douleurs osseuses des membres inférieurs et la neuropathie périphérique nécessitant une réduction de la dose de paclitaxel, aussi des réactions anaphylactiques exigeant l'arrêt du traitement .

7.2.1.1.4 Autres :

Outre le DTIC et le témozolomide, les nitrosourées - la carmustine (BCNU) et la lomustine (CCNU) ; sont également des agents alkylants qui ont été utilisés dans le traitement du mélanome au stade avancé, rarement seuls et généralement en association.

Le BCNU est administré par voie intraveineuse, tandis que le CCNU est pris par voie orale. Les premières études sur le BCNU et le CCNU en monothérapie remontent à la fin des années 1960. Les rapports décrivent l'utilisation du DTIC, du BCNU et du CCNU en monothérapie ou en association dans le traitement du mélanome métastatique. On pense que le traitement par BCNU ou CCNU est bénéfique pour les patients présentant des métastases cérébrales, car une réponse symptomatique a été observée chez des patients traités par le BCNU et par le CCNU, tandis que les patients traités par DTIC ont rechuté avec des métastases cérébrales, mais avec des effets secondaires accrus.

En général, la carmustine et la lomustine sont principalement utilisées dans des schémas de chimiothérapie combinée, la carmustine dans le schéma Dartmouth et la lomustine dans le schéma BOLD, dans le traitement du mélanome au stade avancé.

Dans notre série ; 13 de nos patients ont reçu une chimiothérapie .

7 patients (53,8%) l'ont eu en 1ere ligne (Paclitaxel /Carboplatine) chez 6 patients et

Dacarbazine chez un seul patient) et 6 patients en 2ème ligne 46,2% (les 6 ont reçu le P/C)

Les 7 patients qui ont reçu la chimiothérapie en 1ère ligne ; 1 seul patient d'entre eux a eu une RO=1 (14%), 2 patients ont eu une SD=2 (28%) et 4 patients ont eu une PD=4 (57%).

La SSP médiane était de 3 mois (2-6mois) et la SG une médiane de 9 mois (6-19mois).

Pour les 6 patients qui l'ont reçu en 2ème ligne ; la RO=0, la SD=2 et la PD=4.

la SSP médiane était de 3 mois (3-6mois) et la OG médiane de 4 mois.

Les résultats de la chimiothérapie ont été médiocres comme ceux rapportés dans la littérature

7.2.1.2 Thérapies ciblées (TC) ++:

Des stratégies thérapeutiques ciblées pour de nombreux types de cancer sont de plus en plus adoptées. Il s'agit de cibler des protéines ou des voies de signalisation connues pour être dérégulées et/ou mutées dans certains cancers tout en épargnant les cellules somatiques saines.

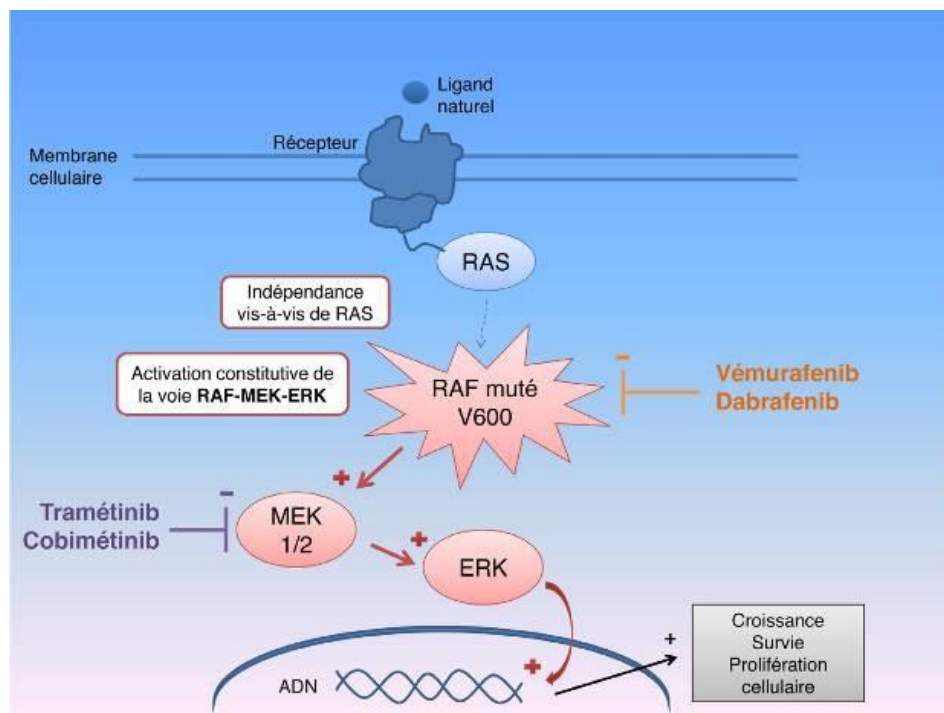


Figure 62 : schéma de la voie de signalisation des MAP kinases cellulaires RAS-RAF-MEK-ERK avec RAF muté V600 et les sites d'action correspondants des inhibiteurs de kinases [133]

7.2.1.2.1 Les anti RAF : ++

Environ la moitié des patients atteints de mélanome cutané métastatique portent **une mutation activatrice de BRAF**, une kinase de signalisation intracellulaire dans la voie MAPK.

La plupart des mutations activatrices de BRAF survenant dans les mélanomes se situent au niveau du résidu V600 (généralement V600E mais occasionnellement V600K ou d'autres substitutions).

Il a été démontré que les inhibiteurs de BRAF ont une activité clinique dans les mélanomes métastatiques non résecables présentant des mutations de BRAF V600, faisant des BRAF kinases une cible thérapeutique privilégiée. (133)

Les résultats les plus prometteurs chez les patients atteints de mélanome BRAFmut ont été obtenus avec ces médicaments conçus pour cibler sélectivement la forme mutée et activée de la kinase BRAF.

Le vemurafenib a été le premier inhibiteur sélectif de BRAF V600 à recevoir l'autorisation de mise sur le marché en 2012, suivi de peu par le **dabrafenib**. Ces deux molécules ont montré des bénéfices cliniques globalement équivalents qui n'avaient jamais été observés dans le mélanome métastatique : Les taux de réponse sont de 50 % contre 5 % avec la chimiothérapie, la survie sans progression est de 6 à 7 mois et la médiane de survie est de 13 à 18 mois (135), [138].

Ces inhibiteurs ont des toxicités spécifiques telles que : Photosensibilité avec le vemurafenib et la fièvre avec le dabrafenib.

De plus, 15 à 20 % des patients développent un carcinome épidermoïde en raison de l'activation paradoxale de la voie de signalisation MAPK dans les cellules normales [[137]-[139]].

- **Dabrafenib :**

Le Dabrafenib (GSK2118436) est un inhibiteur adénosine triphosphate-compétitif puissant et réversible qui inhibe sélectivement la kinase BRAFV600E.

Des données précliniques ont démontré que le dabrafenib inhibe la voie MAPK dans les mélanomes BRAFV600E ce qui entraîne une diminution de la prolifération des cellules tumorales.

Sur les 36 patients atteints de mélanome BRAFV600 traités à la phase I ; 25 (69%) ont eu une réponse complète ou partielle, et 18 (50%) ont eu une réponse confirmée. Sur les 27 patients atteints de mélanome BRAFV600E, 21 (78 %) ont eu une réponse complète ou partielle et 15 (56 %) ont eu une réponse confirmée. Parmi les 18 patients BRAFV600K recevant une dose quelconque de dabrafenib, sept patients (39%) ont eu des réponses qui ont été confirmées chez quatre patients (22 %).

La SSP médiane était similaire (environ 5,5 mois) chez les patients BRAFV600E et BRAFV600K.

Neuf (90 %) des dix patients atteints d'un mélanome BRAFV600 avec des métastases cérébrales non traitées précédemment auparavant ont montré une diminution de la taille de leurs tumeurs cérébrales, quatre patients (40%) ont obtenu des réponses complètes. Le dabrafenib était le premier médicament à montrer une activité dans les métastases du mélanome dans le cerveau.

L'essai de phase II, a inclus des patients avec un mélanome métastatique BRAFV600E ou BRAFV600K sans traitement préalable par des inhibiteurs de BRAF ou de MEK69.

Les patients présentant des métastases cérébrales actuelles ou antérieures ont été exclus.

L'objectif principal était de déterminer le taux de réponse des patients BRAFV600E et les objectifs secondaires comprenaient le taux de réponse chez les patients BRAFV600K, la durée de la réponse, la SSP, la SG, la sécurité et la tolérance.

Chez 92 patients recrutés (76 BRAFV600E, 16 BRAFV600K), le dabrafenib a été dosé à 150 mg deux fois par jour. La plupart des patients (63%) avaient une maladie de stade 1c selon l'American Joint Committee on Cancer, et 84 % avaient reçu un traitement antérieur pour une maladie métastatique.

Les effets indésirables étaient fréquents mais ont rarement conduit à une réduction de la dose (14%) ou à l'arrêt du traitement (1%). Les toxicités les plus fréquentes (allant de 15 % à 33 % tous grades confondus) étaient l'arthralgie, hyperkératose, pyrexie, fatigue, céphalées, nausées

et papillomes cutanés.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 27 % des patients et comprenaient des carcinomes basocellulaires et la pyrexie maligne.

Les taux de réponse ont été impressionnants chez les patients BRAFV600E (7 % de réponse complète, 53 % de réponse partielle) mais moins bien chez les patients BRAFV600K (0% de réponse complète, 13% de réponse partielle).

- **Vemurafenib :**

Le vemurafenib, un inhibiteur hautement sélectif de BRAF muté, est extrêmement actif chez les patients atteints d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation de BRAFV600 (y compris les patients présentant des mutations autres que V600E) en induisant des taux de réponse chez ~50% des patients et en prolongeant la survie par rapport aux agents chimiothérapeutiques traditionnels. Outre son excellente activité clinique, le vemurafenib est généralement bien toléré, les effets secondaires les plus courants étant la fatigue, l'arthralgie et la dermatite. Enfin, le vemurafenib est également prometteur dans le traitement des patients atteints de la forme la plus mortelle de mélanome : ceux qui présentent des métastases cérébrales actives.

Malgré le succès clinique du vemurafenib, la plupart des patients, sinon tous, finissent par développer une résistance. De multiples mécanismes de résistance ont été définis et sont généralement regroupés comme étant ceux avec réactivation de la voie MAPK (intrinsèque) ou ceux en dehors de la voie MAPK (extrinsèque). La définition des mécanismes de résistance a conduit à de multiples essais en cours qui impliquent des combinaisons rationnelles d'inhibiteurs de BRAF avec d'autres agents. Enfin, outre leur rôle dans l'augmentation de la prolifération cellulaire, les mutations BRAF sont également associées à la capacité de la tumeur à échapper au système immunitaire, ce qui justifie d'éventuelles thérapies combinées impliquant un inhibiteur BRAF et des agents immunostimulateurs.

L'essai de phase I a inclus des patients atteints de tumeurs solides avancées, la majorité des patients présentant un mélanome métastatique avec une mutation BRAFV600E (89 %) (. La phase de graduation de la dose a inclus 55 patients suivis d'une phase d'expansion de la dose de

32 patients. Les patients présentant des métastases cérébrales actives et un statut fonctionnel médiocre, déterminé par un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) supérieur à 1, ont été exclus de l'étude.

Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée à des doses inférieures à 720 mg deux fois par jour ; cependant, les éruptions cutanées de grade 1-2, l'arthralgie, la fatigue, les nausées et la photosensibilité étaient des effets indésirables relativement fréquents. Un carcinome épidermoïde (CEC), presque toujours de type kératoacanthome, a été observé comme effet indésirable inattendu chez ~20% des patients. Dans la cohorte d'augmentation de dose, il y avait 16 patients atteints de mélanome et d'une mutation BRAF V600E, et onze sur 16 (69%) ont présenté une réponse.

Dans la cohorte d'extension de dose, il y avait 32 patients atteints de mélanome, tous avec des mutations BRAF V600E, tous traités avec 960 mg par voie orale deux fois par jour, et avec un taux de réponse global (ORR) de 26/32 (81%). Des réponses accélérées ont été notées chez plusieurs patients symptomatiques, entraînant une diminution de la douleur et une amélioration de leur qualité de vie. La survie médiane sans progression (PFS) dans la cohorte d'extension de dose était supérieure à 7 mois, avec une survie médiane de 13,8 mois²⁵.

Un essai multicentrique de phase II portant sur le vemurafenib chez des patients précédemment traités pour un mélanome métastatique mutant BRAFV600 a recruté un total de 132 patients à une dose de 960 mg par voie orale deux fois par jour .

Le critère d'évaluation principal était la détermination de l'ORR . 122 (92 %) présentaient la mutation V600E et les dix autres la mutation V600K. L'ORR confirmé était de 53%, 6% des patients obtenant une réponse complète (CR) et 47% une réponse partielle (PR). Une progression primaire a été observée chez 14 % des patients, tandis que 29 % des patients présentaient une maladie stable et 4 % une réponse qui n'a pas pu être évaluée. L'analyse des sous-groupes a révélé une réponse inférieure (33 %) chez les patients qui présentaient un taux initial élevé de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur 1,5 fois la normale. La durée médiane de la réponse était de 6,7 mois et la SSP médiane était de 6,8 mois.

- **Encorafenib :**

L'encorafenib (LGX818, PubChem CID : 50922675), qui appartient à la classe des phénylpyrazoles est un inhibiteur de kinase de type I, ATP-compétitif, sélectif, de deuxième génération, qui cible spécifiquement BRAFV600E et BRAFV600K .

Il a été approuvé par la FDA en juin 2018 et par l'EMA en septembre 2018 en association avec l'inhibiteur MEK binimetinib ; sur la base des faits marquants de l'approbation, la posologie recommandée pour l'encorafenib est de 450 mg par voie orale une fois par jour et 45 mg de binimetinib par voie orale deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle à 12 heures d'intervalle. L'encorafenib inhibe à la fois le BRAF de type sauvage, le CRAF, et le BRAFV600E muté .

Au moins un effet indésirable lié au traitement a toujours été noté chez tous les patients, tant dans les essais de phase I que de phase II.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient les arthralgies, les nausées, le prurit, hyperkératose palmoplantaire et/ou érythrodysesthésie ; le pourcentage de carcinomes spinocellulaires survenant au cours du traitement par l'encorafenib était significativement plus faible qu'avec le vemurafenib ou le dabrafenib (2,7 %, 21 % et 6,7 %, respectivement) .

NB : L'administration simultanée d'inhibiteurs de MEK, une molécule de signalisation en aval de BRAF, potentialise ces effets. Les données d'efficacité et de sécurité issues de vastes essais randomisés testant les inhibiteurs de BRAF et de MEK ont eu un impact significatif sur les options thérapeutiques recommandées pour les patients atteints d'un mélanome avancé non résecable présentant une mutation de BRAF.

7.2.1.2.2 Les anti MEK :

- **Trametinib :**

Le trametinib (GSK1120212, PubChem CID : 11707110) est un inhibiteur allostérique réversible de type III, non compétitif par rapport à l'ATP, de MEK1 et MEK2 . Le trametinib peut être administré en monothérapie, mais il est plus souvent administré en combinaison avec le dabrafenib pour le traitement des patients adultes atteints de mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs de la mutation BRAFV600 . Le trametinib est administré par voie orale

en dose unique de 2 mg/jour en monothérapie

ou en association avec le dabrafenib 150 mg par voie orale deux fois par jour ; il présente une biodisponibilité de 72 %. Le trametinib est principalement métabolisé dans le foie.

Dans le modèle murin de mélanome, le trametinib a démontré une action puissante dans le contrôle de la croissance tumorale, malgré un degré élevé de toxicité cutanée ; en revanche, l'association de cet inhibiteur de MEK avec l'inhibiteur de BRAF, le dabrafenib, a permis de réduire la toxicité et de maintenir un taux de réponse élevé dans le traitement du mélanome .

- **cobimetinib :**

Le cobimétinib (GDC-0973, PubChem CID : 16222096) est un inhibiteur de petite molécule, actif par voie orale, réversible et hautement sélectif pour MEK1 et MEK2, son inhibition de l'activité catalytique de MEK1 entraîne une réduction de la phosphorylation et de l'activation de ERK1 et ERK2, avec une diminution corrélée de la prolifération des cellules tumorales dans les études précliniques.

Le cobimétinib a été approuvé pour le traitement des patients présentant les caractéristiques suivantes; mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAFV600E/K, en association avec le vemurafenib ; sa posologie recommandée est de 60 mg par voie orale une fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable soit détectée .

- **binimétinib :**

Le binimétinib (MEK162, PubChem CID : 10288191) est un inhibiteur allostérique des MEK1 et 2, sélectif, non compétitif par rapport à l'ATP, disponible par voie orale, qui empêche l'activation des protéines effectrices et des facteurs de transcription dépendants de MEK, démontrant une activité anti-tumorale significative à la fois dans les lignées cellulaires de mélanome et dans les xénogreffes murines.

Dans les études de pharmacocinétique, L'activité de MEK162 sur le mélanome a été confirmée par une étude clinique de phase II , qui a inclus des patients atteints de mélanome cutané malin localement avancé et non résecable ou métastatique avec des mutations BRAFV600E ou NRAS ; ces patients ont reçu du binimetinib par voie orale à une dose de 45 ou 60 mg deux fois par

jour . Une réponse partielle a été observée chez trois patients présentant une mutation NRAS (10%) et deux patients présentant un mélanome mutant BRAF (5%).

Le traitement par le binimétinib a permis d'obtenir une PFS médiane supérieure à celle de la dacarbazine (2,5 %), même si l'analyse intermédiaire n'a pas montré d'amélioration significative de la OS.

7.2.1.2.3 association anti-BRAF / anti-MEK : [140] ++++

L'étude des mécanismes d'échappement de la monothérapie aux inhibiteurs de BRAF et une meilleure compréhension des mécanismes de signalisation MAPK (la voie des mitogen activated protein kinases) ont conduit à identifier le rôle fondamental de la MEK lors de la résistance aux inhibiteurs de BRAF et à la synergie potentielle entre les inhibiteurs de BRAF et de MEK

Les essais de phase II et de phase III ultérieurs ont montré que les combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (vemurafenib et cobimetinib et dabrafenib et trametinib, respectivement) étaient plus efficaces que la monothérapie par inhibiteur de BRAF.

Par conséquent, le taux de réponse est de 76 % avec la thérapie combinée contre 54 % avec la monothérapie, la survie sans progression est de 12 mois contre 8,8 mois et la survie médiane est de 25 mois contre 18 mois .

- **dabrafenib/trametinib:**

Une stratégie efficace pour tirer parti des succès observés avec les monothérapies à base de dabrafenib et de trametinib a consisté à combiner ces agents (CombiDT), dans le but d'améliorer encore les taux de réponse et de retarder la résistance. Comme les deux médicaments ciblent la voie MAPK, le blocage combiné peut contourner ou retarder la résistance acquise en raison de la réactivation de la voie MAPK. L'association des deux médicaments peut également réduire les toxicités de chaque médicament lorsqu'il est administré individuellement (en particulier la toxicité cutanée du dabrafenib).

Cette thérapie combinée permet une amélioration significative des réponses cliniques, avec un meilleur contrôle des toxicités liées à l'activation paradoxale de la voie MAPK induite par l'inhibiteur BRAF. Après les premiers résultats encourageants obtenus dans les essais de phase

I/II , l'efficacité du dabrafenib plus trametinib dans le mélanome avancé a été confirmée dans l'essai de phase III COMBI-D (NCT01584648) . 432 patients précédemment non traités ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une association de dabrafenib et du trametinib (150 mg deux fois par jour plus 2 mg une fois par jour) ou du dabrafenib et un placebo. Chez les patients traités par l'association, le taux de survie sans progression et le taux de survie globale étaient plus élevés que dans le groupe traité par le dabrafenib seul (9 %) (9,3 contre 8,8 mois et 67 % contre 51 %, respectivement).

Les taux d'effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes, mais dans le groupe de traitement combiné, l'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés était plus faible, même si la pyrexie était plus fréquente et plus sévère qu'avec le trametinib seul.

La comparaison avec le vemurafenib seul a également démontré les avantages en termes de PFS et de OS de la thérapie combinée réalisée dans l'essai clinique de phase III COMBI-v.

Cette étude a également confirmé la toxicité significativement plus faible de la thérapie combinée par rapport au vemurafenib.

À partir de ces résultats positifs, l'association dabrafenib/trametinib a été approuvée pour le traitement du mélanomes métastatiques BRAFV600E/K mutés par la FDA en janvier 2014 et par l'EMA en août 2013.

En 2015, Long et Al ont publié les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude COMBI-d, confirmant la supériorité de l'association dabrafenib/trametinib en ce qui concerne le nombre et la durée des réponses, ainsi que la survie sans progression et la survie globale.

En effet, les taux de survie globale à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 74 % et 51 % chez les patients traités par l'association contre 68 % et 42% pour le groupe ayant reçu le dabrafenib seul.

La SG médiane était de 25,1 mois dans le groupe traité par l'association et de 18 mois dans le groupe traité par le dabrafenib seul avec une SSP médiane de 11,0 mois dans le groupe dabrafenib et trametinib et de 8,0 mois dans le groupe trametinib et de 8,8 mois dans le groupe dabrafenib.

Ce résultat positif a également été confirmé dans une étude de suivi à long terme : les patients appartenant au sous-groupe le plus favorable en termes de pronostic (c'est-à-dire présentant des taux sériques de lactate déshydrogénase normaux et moins de trois sites métastatiques) ont obtenu une SG de 62 % s'ils étaient traités par l'association dabrafenib/tramétinib.

Cependant, indépendamment des facteurs pronostiques, les taux de SG et de SSP à 3 ans étaient respectivement de 44 % et 22 % chez les patients ayant reçu l'association, et de 32 % et 12 % chez les patients traités par l'inhibiteur de BRAF seul . De plus, une réduction des effets indésirables a été confirmée chez les patients traités par l'association, probablement en raison de l'activation paradoxale réduite de la voie MAPK .

- **vemurafenib/cobimétinib :**

L'efficacité et la sécurité du cobimétinib chez l'homme ont été évaluées initialement dans l'essai clinique BRIM-7 (NCT01271803) [140]. Les patients recrutés dans cette étude ont reçu 720 ou 960 mg de vemurafenib par voie orale deux fois par jour en association avec divers schémas de cobimetinib par voie orale ; la posologie maximale tolérée, qui a été sélectionnée pour être utilisée dans les études ultérieures, était la posologie actuellement recommandée, c'est-à-dire 60 mg une fois par jour pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours, et 960 mg de vemurafenib deux fois par jour. Une réponse objective confirmée a été observée chez 87 % des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de BRAF, avec une PFS médiane de 13,7 mois ; de même, 15 % des patients qui avaient progressé après un traitement par le vemurafenib seul ont présenté une réponse objective, avec une PFS médiane de 2,8 mois . Après un suivi prolongé, la OS médiane a atteint 28,5 mois chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de BRAF, avec un taux de OS à 2 ans de 61 % .

Les résultats de l'essai clinique de phase III du co-BRIM (NCT01689519) ont conduit à l'approbation de la FDA pour la thérapie combinée en novembre 2015 . Dans cette étude, 495 patients présentant un mélanome muté BRAFV600, localement avancé ou métastatique, non traité auparavant, ont été randomisés pour recevoir du vemurafenib et du cobimetinib ou le vemurafenib et le placebo, l'objectif principal étant d'évaluer la PFS. Le taux de réponse et la PFS étaient significativement plus élevés dans le groupe recevant l'association que dans le groupe placebo (68 % contre 45 % et 9,9 contre 6,2 mois, respectivement), avec un taux de

réponse complète de 10 % chez les patients traités par l'association contre 4 % dans le groupe témoin. L'analyse d'efficacité actualisée, qui a été publiée

En 2016, il a été confirmé les bénéfices cliniques de l'association, montrant une survie globale médiane de 22,3 mois pour le cobimetinib et le vemurafenib vs 17,4 mois pour le placebo et le vemurafenib.

Aucune différence significative en termes d'effets indésirables de haut grade n'a été observée entre les deux groupes de traitement (65 % contre 59 %), mais le nombre de patients ayant développé un cancer de la peau était plus faible parmi ceux traités par la thérapie combinée.

Actuellement, d'autres essais cliniques sont en cours, dans le but d'évaluer l'action synergique éventuelle de la thérapie combinée et les inhibiteurs de points de contrôle immunologiques. La triple combinaison de vemurafenib, de cobimetinib et d'atezolizumab (un anticorps entièrement humanisé contre la protéine de mort cellulaire programmée) a été mise au point. la protéine PD-L1 (protein-programmed cell death- ligand 1)) a été initialement étudiée dans une étude de phase Ib sur des mélanomes mutants BRAFV600.

- **encorafenib/binimetinib :**

Une inhibition plus puissante et durable de la voie MAPK a été obtenue en associant le binimetinib et l'encorafenib. Dans l'étude COLUMBUS (NCT01909453), 577 patients atteints d'un mélanome cutané localement avancé, non résecable ou métastatique, porteur de la mutation BRAFV600E ou BRAFV600K, ont été répartis au hasard pour recevoir une monothérapie par encorafenib (300 mg une fois par jour), une monothérapie par vemurafenib (960 mg deux fois par jour) ou une monothérapie par encorafenib plus binimetinib (450 mg une fois par jour plus 45 mg deux fois par jour). L'association de l'encorafenib et du binimetinib a permis d'obtenir une OS médiane de 33,6 mois par rapport à la OS de 23,5 mois obtenue avec l'encorafenib seul ou avec les 16,9 mois obtenus avec le vemurafenib. En outre, le traitement combiné d'encorafenib et de binimetinib a été mieux toléré, avec une incidence plus faible des effets indésirables de grade 3 ou 4 et un taux plus faible d'abandon du traitement par rapport à l'encorafenib et au vemurafenib seuls.

En résumé, l'association d'inhibiteurs de BRAF et de MEK est devenue le traitement de référence des mélanomes mutants BRAFV600 (c'est-à-dire pour plus de la moitié des mélanomes avancés) et trois de ces associations ont été approuvées jusqu'à présent : (i) dabrafenib et trametinib, (ii) vemurafenib et cobimetanib, et (iii) encorafenib et binimetinib. Bien qu'à l'heure actuelle, il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre ces thérapies combinées, et l'encorafenib-binimetinib semble avoir le meilleur profil de toxicité . D'autre part, le binimétinib (en monothérapie ou en association) est considéré comme l'inhibiteur MEK de choix pour les mélanomes mutants NRAS .

Tableau 9 : Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables

Grade (CTC-AE)(a)	Modification de posologie recommandée de la TC
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Maintien de la dose de vemurafenib à 960 mg deux fois par jour.
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 720 mg deux fois par jour (ou à 480 mg deux fois par jour si la dose a déjà été réduite).
2ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après interruption du traitement	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour)
3ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après une seconde réduction de dose	Arrêt définitif.
Grade 4	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement par le vemurafenib jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à 480 mg deux fois par jour (ou arrêt définitif si la dose a déjà été réduite à 480 mg deux fois par jour).
2nde apparition d'un effet indésirable de grade 4 ou persistance d'un effet indésirable de grade 4 après une première réduction de dose	Arrêt définitif.

Tableau 10 : les paramètres pharmacologiques essentiels des thérapies ciblées contre les protéines B-raf et Mek1/2 [133]

	Molécule			
	Vémurafenib (ZELBORAF®)	Dabrafénib (TAFINLAR®)	Tramétinib	Cobimétinib (COTELLIC®)
Forme	Comprimés de 240 mg	Gélules de 50 mg et 75 mg	Comprimés de 0,5 mg (Conservation entre +2 et +8 °C) ^a	Comprimés de 20 mg
Posologie	960 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	2 mg une fois par jour	60 mg une fois par jour 21 jours sur 28
Modalités d'administration	Pendant les repas	À distance des repas (1 h avant ou 2 h après)	À distance des repas (1 h avant ou 2 h après)	Pas de consigne particulière
Effet de la nourriture sur la biodisponibilité	Augmentation	Diminution	Diminution (repas riche en graisses)	Sans effet
Effet d'une augmentation du pH gastrique sur la biodisponibilité	Sans effet	Diminution	?	Sans effet
Métabolisme et effet inducteur/inhibiteur de cytochromes (CYP) ^b	Métabolisé par CYP 3A4 Inhibiteur CYP 1A2 Inducteur CYP 3A4	Métabolisé par CYP 2C8 et 3A4 Inhibiteur puis inducteur CYP 3A4, 2B6 et 2C Association déconseillée avec les antiacides	Pas de données officielles sur le métabolisme Inducteur CYP3A4 Pas d'interactions cliniquement documentées en l'état actuel des connaissances	Métabolisation par CYP 3A et UGT2B7 Pas de variation significative de l'AUC quand exposition concomitante avec inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A

^a Conservation 30 jours à température ambiante après ouverture.

^b Interactions pharmacocinétiques sans implication pharmacodynamique cliniquement pertinente en l'état actuel des connaissances.

Aucun de nos patients n'a bénéficié des thérapies ciblées ; du fait de la non disponibilité au Maroc t .

7.2.1.3 Immunothérapie +++ :

Le mélanome s'est avéré être une tumeur particulièrement immunogène.

La découverte des molécules régulatrices du système immunitaire a complètement bouleversé les stratégies thérapeutiques du mélanome au cours des 15 dernières années.

L'immunothérapie consiste à administrer des anticorps monoclonaux, des lymphocytes T ou des cytokines immunostimulatrices pour stimuler le système immunitaire et activer une réponse immunitaire contre les cellules tumorales restantes.

L'immunothérapie est donc recommandée pour les patients atteints de mélanome malin avec métastases à distance (stade IV) et ceux atteints d'une maladie micro-métastatique chez certains patients présentant des signes microscopiques de propagation ganglionnaire

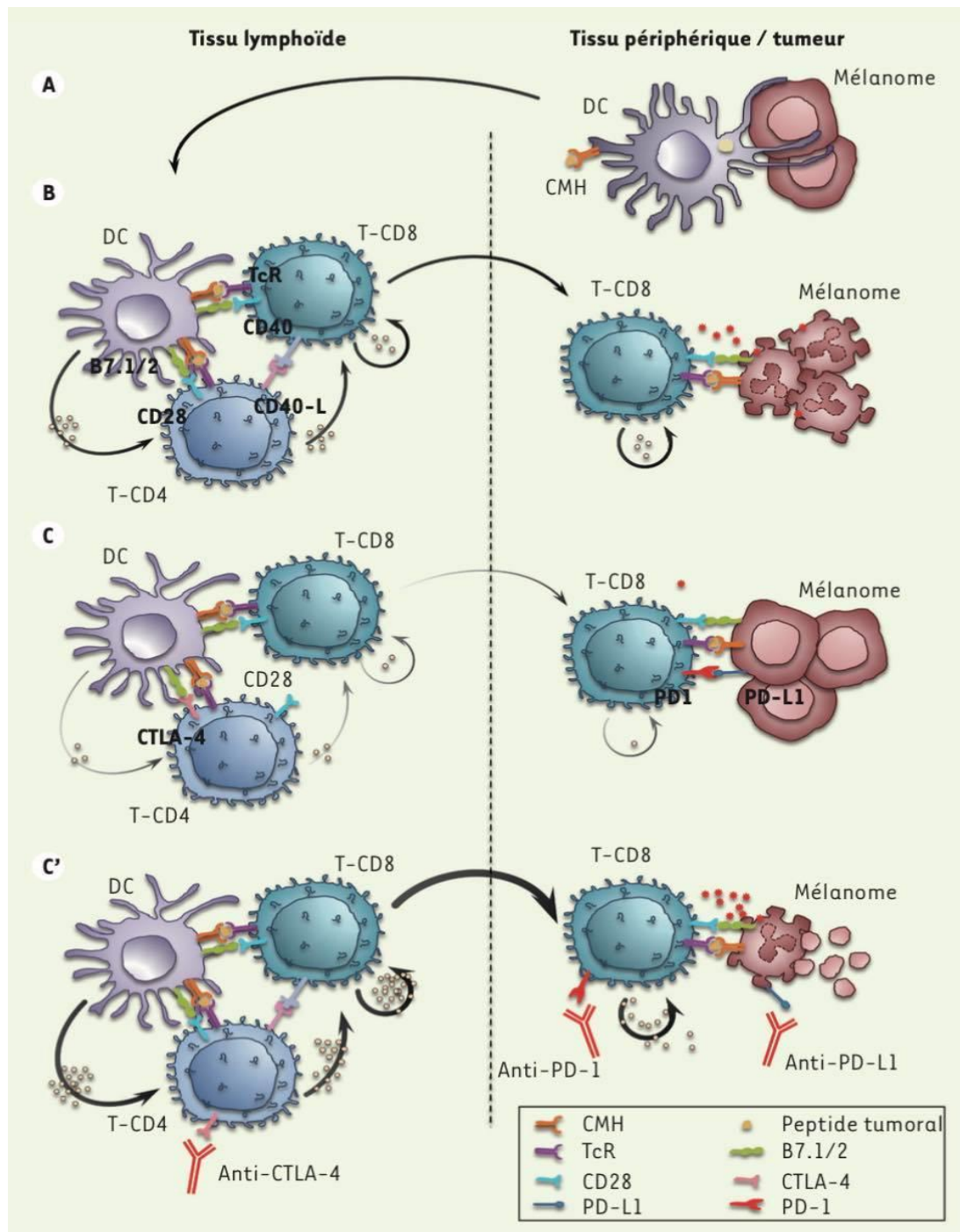


Figure 63 : Mélanome et immunothérapie.[141]

7.2.1.3.1 les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire : ++

a. définition [142] :

Les points de contrôle immunitaires sont des protéines de surface cellulaire accessoires qui, soit favorisent ou inhibent l'activation des lymphocytes T dont la fonction est de contrôler l'initiation, la durée et l'ampleur des réponses immunitaires.

Deux molécules inhibitrices , antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1), ont fait l'objet d'une grande attention, car l'inhibition de la signalisation de CTLA-4 ou de PD-1 fournit la première thérapie immunitaire qui améliore de manière significative la survie des patients atteints de cancers solides métastatiques et approuvée pour les patients atteints de mélanome métastatique ce qui a révolutionné le traitement de ce dernier et de nombreuses autres tumeurs malignes ; Le blocage des points de contrôle immunitaires est également efficace dans le cancer du poumon non à petites cellules, les cancers des cellules rénales, les cancers de la prostate, des cancers gastro-intestinaux hypermutés ...

Il existe de multiples points de contrôle immunitaires qui peuvent déclencher à la fois des signaux activateurs et inhibiteurs, formant un réseau de régulation complexe.

Les points de contrôle immunitaires sont exprimés sur plusieurs cellules immunitaires et leur rôle dans la fonction des lymphocytes T a fait l'objet de recherches approfondies au cours des trois dernières décennies.

L'évasion du système immunitaire est l'une des nombreuses propriétés nécessaires à la croissance du cancer. La perturbation des points de contrôle immunitaires est un moyen par lequel cela peut offrir des opportunités de manipulation thérapeutique.

b. Mécanismes :

Les réponses immunitaires, qu'elles soient dirigées contre les infections ou contre les tumeurs, sont divisées en 2 phases : une phase d'initiation et une phase d'activation, où le système immunitaire reconnaît un signal de danger et s'active par des signaux innés pour combattre le danger.

Cette réaction est fondamentale pour le contrôle des infections et du cancer, mais doit être arrêtée une fois le danger maîtrisé, car la persistance de cette d'activation finit par causer de graves dommages aux tissus. Par conséquent, chaque activation du système immunitaire est suivie par une phase de terminaison, où des molécules immunosuppressives endogènes arrêtent les réponses immunitaires afin de prévenir tout dommage.

Dans le cas des thérapies immunitaires contre le cancer, les approches thérapeutiques ont classiquement renforcé l'initiation et l'activation des réponses immunitaires pour augmenter l'émergence et l'efficacité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) contre les cancers. En revanche, le blocage des points de contrôle immunitaires se concentre sur la fin des réponses immunitaires en inhibant les molécules immunosuppressives.

Il empêche ainsi la fin des réponses immunitaires, voire réveille les CTL qui se sont épuisés au cours d'une réponse immunitaire. Par conséquent, le blocage des points de contrôle immunitaire à régulation négative restaure la capacité des CTL épuisés à tuer le cancer qu'ils infiltrent .

En outre, ils poussent les cellules cancéreuses survivantes dans un état de dormance encore mal défini. Comme la thérapie réveille également les CTL auto-réactifs, l'un des inconvénients de la thérapie est l'induction de maladies auto-immunes spécifiques à un organe. Le deuxième inconvénient est le prix exorbitant augmente la charge financière pour le système de santé publique.

- Biologie :

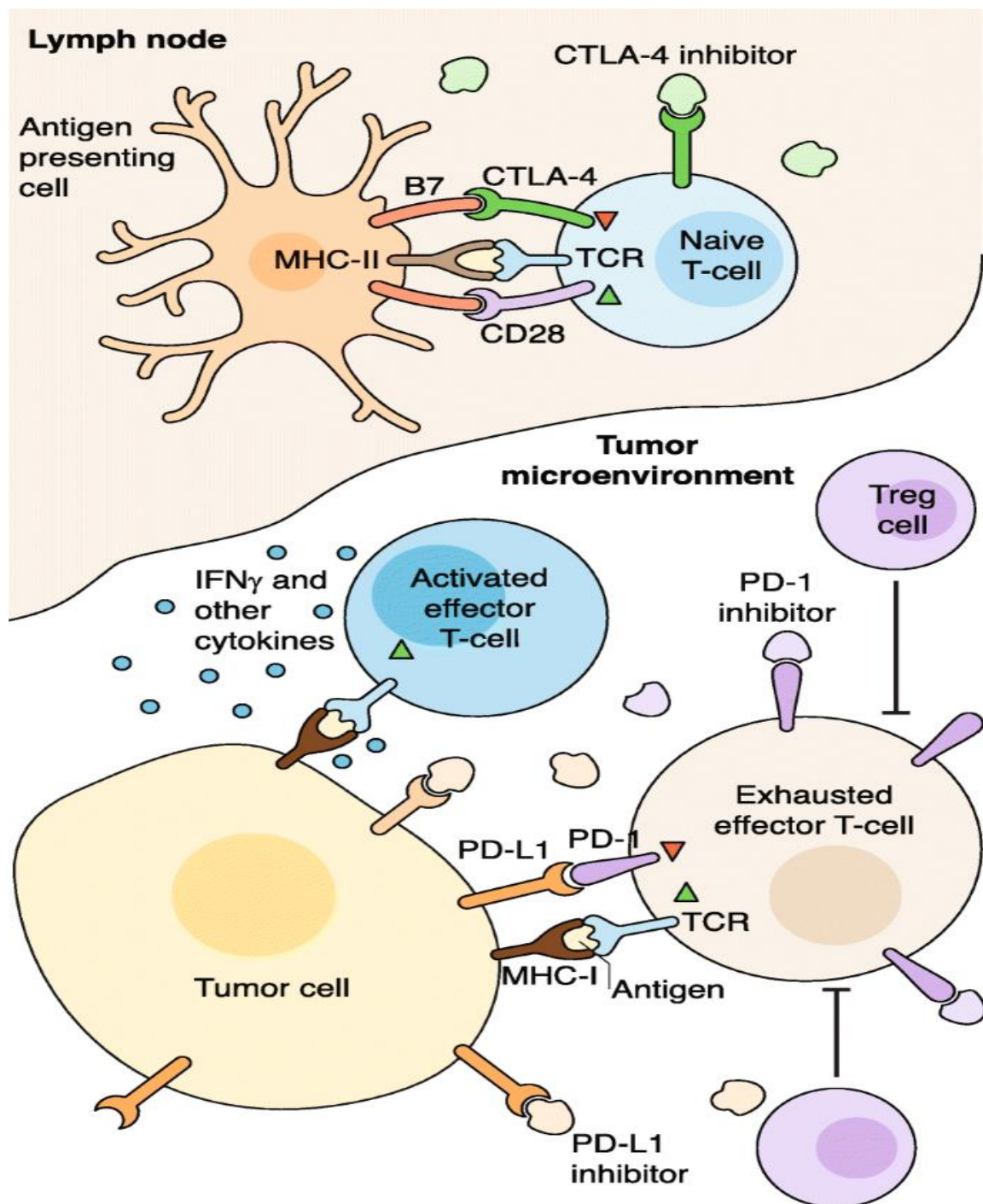


Figure 64 : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [143]

Les cellules présentatrices d'antigènes spécialisées activent les cellules T naïves par le biais du complexe CMH-II/TCR et de la liaison costimulatrice B7(CD80/86)/CD28. Les inhibiteurs de CTLA-4 empêchent la liaison inhibitrice compétitive de CTLA-4 avec les ligands B7, ce qui permet une activation plus efficace des cellules T. Les cellules T effectrices activées se concentrent sur les cellules tumorales et libèrent de l'IFN γ et d'autres cytokines qui renforcent la réponse immunitaire antitumorale. Les cellules tumorales expriment PD-L1, qui inhibe l'activité immunitaire en se liant aux récepteurs PD-1 des cellules T, malgré la reconnaissance par le TCR des antigènes tumoraux cibles présentés sur le complexe CMH-1 des cellules tumorales. Les cellules T régulatrices (Tregs) inhibent également l'activité des cellules T et conduisent à un phénotype de cellules T effectrices « épuisé ». Les inhibiteurs de PD-1 renforcent la réponse immunitaire antitumorale en interrompant la liaison entre les ligands PD-L1 des cellules tumorales et les récepteurs PD-1 des cellules T. CTLA-4 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, MHC major histocompatibility complex, PD-1 programmed cell death protein 1, PD-L1 programmed death ligand 1, TCR T cell receptor. [144]

Une étude fondamentale a révélé que CTLA-4 inhibe l'activation des cellules T en entrant en compétition avec CD28 pour les ligands B7 au début de la réponse immunitaire adaptative. Cela a été confirmé par des travaux ultérieurs montrant que CTLA-4 inhibe le stade initial de l'activation des cellules T naïves dans les ganglions lymphatiques. Contrairement à CTLA-4, qui est exprimé de manière constitutive sur les cellules T, l'expression de PD-1 dépend de l'activation des cellules T, et PD-1 est également exprimé sur les cellules B et les cellules tueuses naturelles (NK). L'inhibition de la réponse immunitaire par PD-1 se produit lors de son interaction avec ses ligands correspondants PD-L1 et PD-L2. PD-L1 est activement exprimé à la fois sur les CPA et les cellules tumorales, ce qui suggère que l'inhibition de PD-1 est potentiellement efficace à plusieurs étapes de la réponse immunitaire, à la fois au début dans les ganglions lymphatiques et plus tard dans le microenvironnement tumoral (TME) .

En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé l'ipilimumab, un anticorps qui cible CTLA-4, pour le mélanome métastatique, ce qui en fait la première thérapie ICB approuvée par la FDA pour le traitement des tumeurs solides .

Les années suivantes, plusieurs anticorps ciblant PD-1/PD-L1 ont été approuvés par la FDA, notamment **le pembrolizumab** (PD-1) pour le mélanome métastatique et un sous-ensemble de tumeurs du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) et le **nivolumab** (PD-1) pour plusieurs tumeurs malignes .

Le pembrolizumab est également approuvé par la FDA pour les tumeurs présentant un défaut de réparation des mésappariements, ce qui en fait le premier médicament anticancéreux approuvé par la FDA sur la base de la génétique plutôt que du type de tumeur ou de l'histologie.

Actuellement, les inhibiteurs de CTLA-4 et de PD-1/PD-L1 sont les principales thérapies ICB approuvées par la FDA pour les tumeurs solides .

Dans les modèles animaux, ces inhibiteurs ont éliminé les tumeurs [145]. De plus, en raison de leurs points d'action distincts mais complémentaires dans l'activation des lymphocytes T, le blocage combiné augmente l'infiltration des lymphocytes T effecteurs dans la tumeur et augmente le rapport entre des lymphocytes T effecteurs aux et les cellules suppressives dérivées de la myéloïde, ainsi que le nombre de cellules T CD8 positives produisant à la fois de l'interféron (IFN)- γ et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α .

Ce qui suggère que des lymphocytes T spécifiques de tumeurs autrement inactivés peuvent se développer et être stimulés pour exercer des fonctions antitumorales en inhibant les points de contrôle PD-1 ou CTLA4, ou les deux .[142]

- **L'activité des ICI dans le mélanome avancé :**

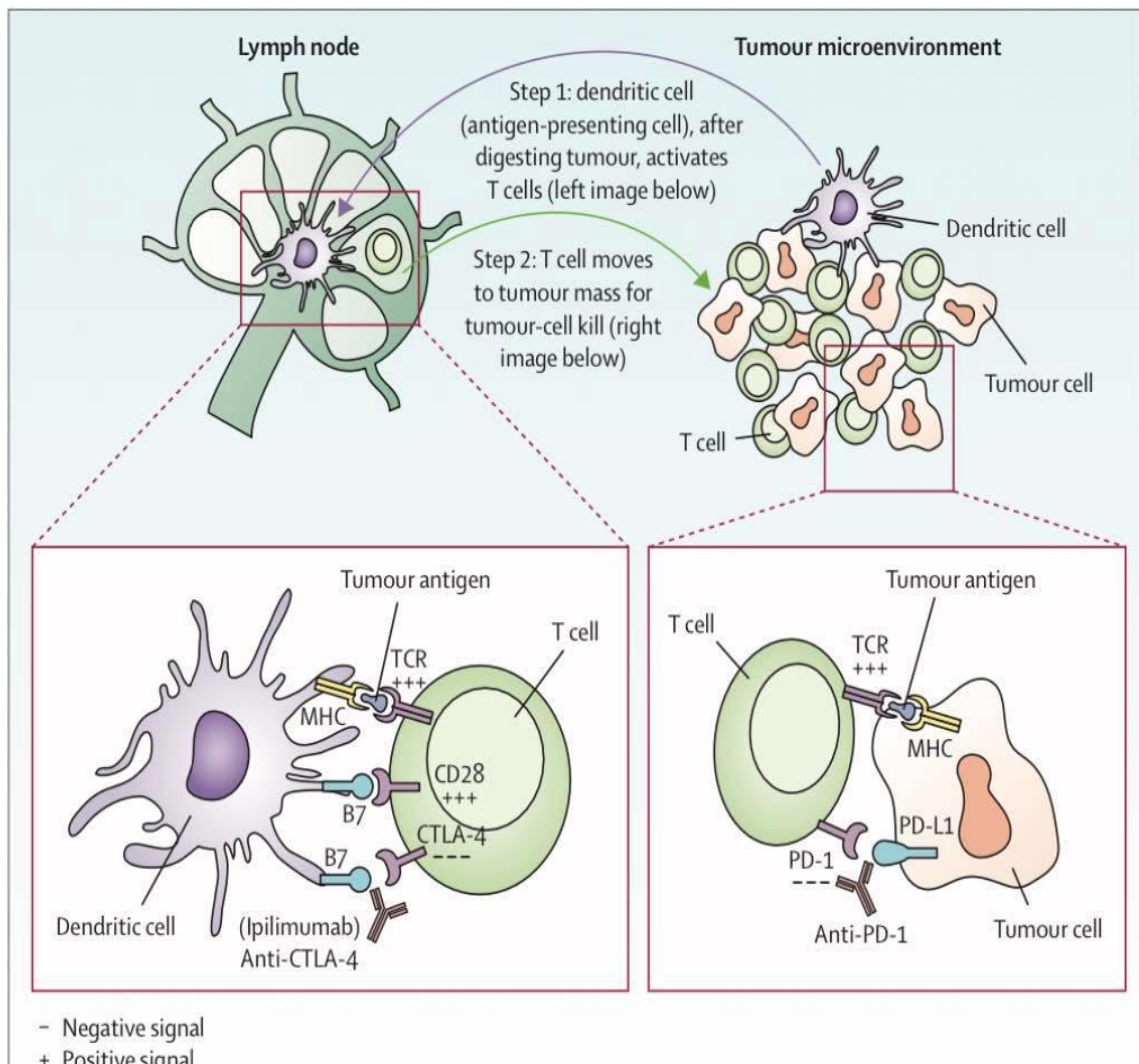


Figure 65 : Activation des cellules T par les anti-CTLA4 et les anti-PD1 [141]

L'activation des cellules T nécessite la présentation de l'antigène (protéine cancéreuse) au récepteur des cellules T (TCR) via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ainsi qu'un signal costimulateur (interaction entre CD28 et B7). Les cellules T expriment également CTLA-4, qui, s'il se lie à B7, envoie un signal inhibiteur pour inactiver la cellule T. Les anticorps anti-CTLA-4, tels que l'ipilimumab, bloquent l'interaction entre CTLA4 et B7, ce qui entraîne l'activation des cellules T et une expansion de la réponse immunitaire contre l'antigène présenté

(c'est-à-dire le cancer). PD-1 est exprimé sur les cellules T activées ; son interaction avec PD-L1 exprimé par les cellules cancéreuses entraîne une réduction de la fonction des cellules T. Le blocage de cette interaction par un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-1 entraîne l'activation des cellules T contre le cancer.

Une différence majeure de la thérapie ICI par rapport à d'autres thérapies systémiques contre le cancer est sa capacité à induire un contrôle du cancer à long terme. Par conséquent, les études cliniques se sont concentrées sur la survie à long terme plutôt que sur le taux de réponse ou la survie médiane .

Tableau 11 : Efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans le mélanome avancé en première intention [141]

	Anti-CTLA4	Anti-PD-1		Combination anti-CTLA4 and anti-PD1		
	Ipilimumab ⁶	Pembrolizumab ^{8*}	Nivolumab ⁵	Ipilimumab (3 mg/kg) plus nivolumab ⁶	Ipilimumab (1 mg/kg) plus pembrolizumab ^{4†}	Ipilimumab (1 mg/kg) plus nivolumab ⁹
Minimum or median follow-up for reported data	60 months	57.7 months	60 months	60 months	36.8 months	18.8 months
Response rate‡	19%	46%	45%	58%	62%	45.6%
Complete response rate	6%	NA	19%	22%	28%	15%
Median progression-free survival	2.9 months	11.6 months	6.9 months	11.5 months	NR	9.9 months
Median overall survival	19.9 months	38.7 months	36.9 months	NR (>60 months)	NR	NR
Landmark progression-free survival						
1 year	NA	NA	NA	NA	69%	47%
3 year	10%	33%	32%	39%	59%	
5 year	8%	NA	29%	36%	NA	NA
Landmark overall survival						
1 year	NA	NA	NA	NA	89%	80%
3 year	34%	51%	52%	58%	73%	
5 year	26%	43%	44%	52%	NA	NA
Intracranial activity§						
Intracranial response rate	10% ¹⁰	22% ¹¹	21% ¹²	56% ¹²	..	..
6-month intracranial progression-free survival	NA	NA	21% ¹²	60% ¹²	..	..

When data have been published multiple times, only the most recent publication is included. Trials had different inclusion criteria, and were conducted at different times, thus cross-trial comparisons should not be made. Only point estimates have been provided, which carry inherent uncertainty; 95% CIs are available in the referenced publications, but these have not been included for readability. NA=not available. NR=not reached. *Data related to pembrolizumab are limited to patients receiving first-line treatment (66% of the study population). †13% of patients treated with combination ipilimumab and pembrolizumab had previously been treated with systemic therapy. ‡Response rate refers to radiological response. §Intracranial activity in treatment-naïve, asymptomatic brain metastases.

Table 1: Efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma in the first-line setting

c. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire anti CTLA-4 :

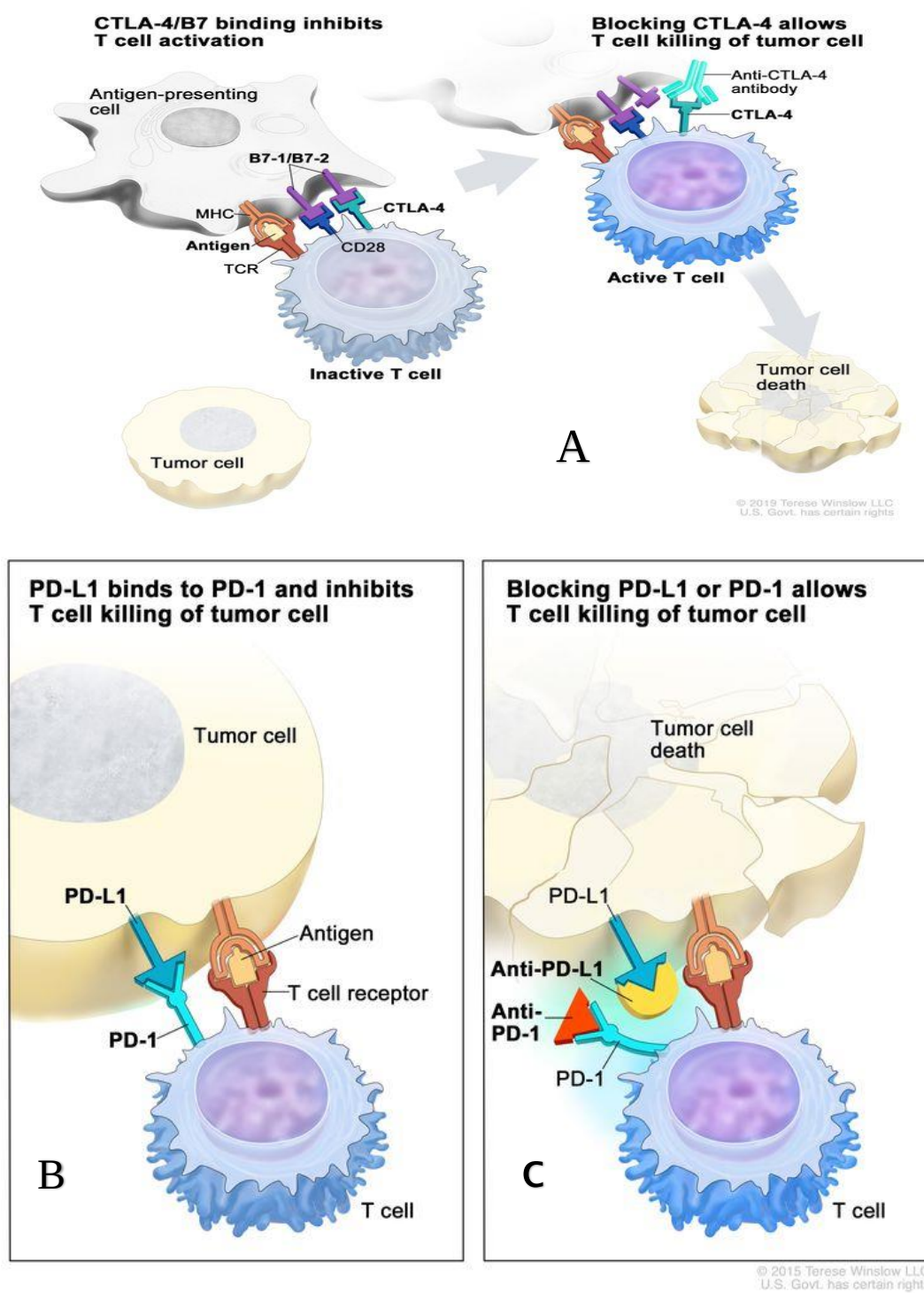


Figure 66 : (ABC) Mécanismes des ICP immunitaire pour la reconnaissance des cellules cancéreuses [143]

L'ipilimumab, un des inhibiteurs de point de contrôle CTLA4, qui a été le premier médicament à optimiser la survie globale des patients souffrants du mélanome, des essais de phases trois ont montré une supériorité par rapport à la chimiothérapie en première intention. [141]

Des études rétrospectives qui ont démontré que le traitement du stade IV à l'ipilimumab offrait des taux plus élevés de survie sans récurrence à 5 ans (40,8 % contre 30,3%), la survie à 5 ans sans métastases à distance et une survie globale à 5 ans (65,4 % contre 54,4%) par rapport aux patients chez qui le placebo a été dicté. Néanmoins cette molécule marque divers effets indésirables d'origine immunitaire (IRAE) dont 30 % sont de grade 3 ou 4.

d. Inhibiteurs de point de contrôle anti-PD-1 : +++

PD-1 est un immunorégulateur clé des lymphocytes T appartenant à la famille des récepteurs co-stimulateurs CD28-7.

Les ligands PDL-1 se trouvent sur la cellule tumorale, quoique le récepteur PD-1 est exprimé sur les lymphocytes T 4 et 8, les lymphocytes B, les cellules NK, les monocytes et les cellules dendritiques [146],[147].

Le **Nivolumab** (OPDIVO®) et le **Pembrolizumab** (KEYTRUDA®)

sont des anticorps monoclonaux qui ciblent PD-1 et empêchant la formation de la liaison PD-1/PD-L1 permettant ainsi la restauration de l'activation des lymphocytes et leur effet cytotoxique. Ils sont administrés selon les mêmes conditions que l'ipilimumab.

En mars 2019, six anticorps monoclonaux qui ciblent PD-L1/PD-L, dont le cemiplimab, l'atezolizumab, l'avelumab, le durvalumab, le nivolumab (2014) et le pembrolizumab en monothérapie ont été approuvés par la FDA pour le traitement des patients souffrants d'un mélanome non résectable ou métastatique quelque soit leur statut BRAF qui ont présenté une progression de la maladie après avoir reçu un traitement de première intention.

i. Pembrolizumab (KEYTRUDA®)++++

Des essais cliniques randomisés menés chez des patients atteints d'une maladie métastatique de stade III ou IV non résécable ont montré que le pembrolizumab (monothérapie), comme le nivolumab, améliore la réponse et la PFS par rapport à la chimiothérapie ou à l'ipilimumab (monothérapie). L'étude Keynote 002 a comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie choisie par les investigateurs chez les patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV non résécable qui avait déjà progressé sous ipilimumab et, si la mutation de BRAF V600 était positive, avait également progressé sous un inhibiteur de BRAF.

Plus de 70 % des patients de cet essai avaient reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. Le suivi à long terme (médiane de 28 mois) de l'essai Keynote 002 a montré que, par rapport à la chimiothérapie, le pembrolizumab permettait d'obtenir des taux et des durées de réponse plus élevés avec des améliorations durables de la SSP. La tendance à l'amélioration de la SG n'était toutefois pas statistiquement significative, même après ajustement pour tenir compte des croisements de traitements. La faible SG (par rapport aux essais ultérieurs évaluant le pembrolizumab) et l'incapacité à améliorer significativement la SG par rapport à la chimiothérapie peuvent s'expliquer en partie par le fait que les patients étaient lourdement prétraités. Les résultats de l'étude ont montré que les taux des effets indésirables liés au traitement étaient un peu plus faibles avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie ; L'observance, l'état de santé global et la qualité de vie liée à la santé étaient meilleurs avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie.

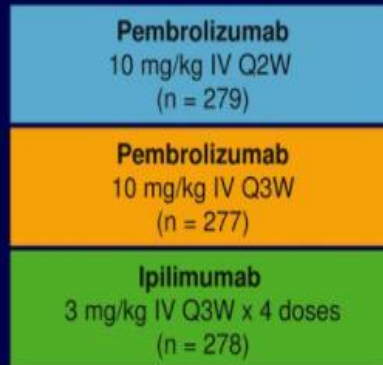
Les résultats de l'étude **Keynote 006** ont montré que chez les patients ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements systémiques pour une maladie avancée (et n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), le pembrolizumab a amélioré le taux de réponse, la SSP et la SG par rapport à l'ipilimumab. Le suivi à long terme a montré que si le pembrolizumab et l'ipilimumab ont tous les deux apporté des réponses extrêmement durables, le pembrolizumab a amélioré la SSP et la SG à long terme par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. Des sous-analyses après un suivi à long terme ont montré que, par rapport à l'ipilimumab, le pembrolizumab était associé à une amélioration de la SSP et de la SG à long terme, tant chez les patients qui avaient déjà reçu un traitement systémique que chez ceux qui n'avaient jamais été traités auparavant.

KEYNOTE-006: Study Design

- International, randomized, open-label, active-controlled phase III study

Stratified by ECOG PS (0 vs 1), line of therapy (1st vs 2nd), PD-L1 status (positive vs negative)

Pts with unresectable stage III-IV melanoma with ECOG PS 0/1, ≤ 1 prior therapy (excluding anti-CTLA-4, PD-1, or PD-L1 tx), known *BRAF*-mutation status (N = 834)



Continued for 2 yrs
or until PD or
unacceptable
toxicity

- Endpoints: primary: PFS, OS; secondary: ORR, DoR, safety
- Long-term analysis: pembrolizumab arms pooled for analyses; protocol-specified time on pembrolizumab: ≥ 21.6 mos

Robert C, et al. ASCO 2017. Abstract 9504.

Slide credit: clinicaloptions.com

Figure 67 : l'étude Keynote 006 de la phase III[148]

Une étude internationale randomisée de la phase III, certifiée par l'ECOG menée chez des patients atteints du mélanome métastatique stade III-IV non résécable avec un score ECOG 0/1, chez qui ≤ 1 traitement antérieur (à l'exclusion des traitements anti-CTLA-4, PD-1 ou PD-L1) ,avec un statut de mutation BRAF connu.

l'essai a compris trois groupes de participants ;

- Le premier groupe a reçu le Pembrolizumab à dose de 10mg/kg par voie intraveineuse chaque 2 semaines .
- Le 2eme groupe a reçu le pembrolizumab à dose de 10 mg/kg mais chaque 3 semaines
- Le 3eme a bénéficié de l'ipilumab a une dose de 3mg/kg par voie intraveineuse chaque 3 semaines * 4 doses

Le traitement a été poursuivi pendant 2 ans ou jusqu'à l'apparition d'un effet indésirable ou une toxicité inacceptable .

C'est une analyse à long terme : les bras pembrolizumab ont été regroupés pour les analyses ; la durée de traitement par pembrolizumab spécifiée par le protocole : $\geq 21,6$ mois .

L'étude avait principalement comme objectifs ; la survie sans progression **PFS**, la survie globale **OS**, et secondairement le taux de réponse globale ORR, la durée de réponse DoR et la sécurité.

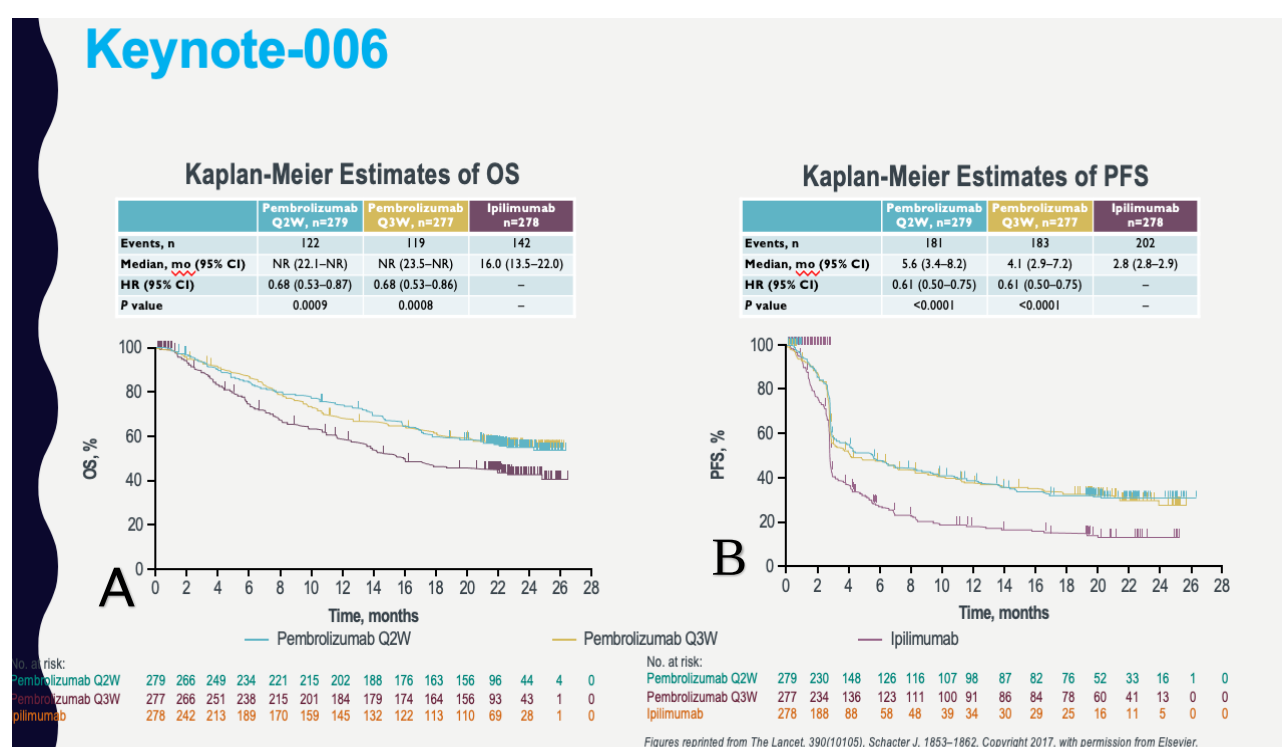


Figure 68 : Courbes de KaplanMeier

(A) survie globale ; (B) survie sans progression [148]

Les résultats des deux groupes de pembrolizumab étaient supérieurs à ceux du groupe ipilimumab (figure A). Il n'y a pas eu de différence entre les deux schémas de pembrolizumab. De plus, la survie globale était supérieure dans les groupes de pembrolizumab comparée à celle de l'ipilimumab dans tous les sous-groupes, y compris chez ceux dont le pronostic est typiquement mauvais.

Au total, 566 événements de survie sans progression ont été rapportés. 364 (65%) de ces 556 événements se sont produits dans les sous groupes de pembrolizumab. La survie sans progression était plus longue avec le pembrolizumab qu'avec l'ipilimumab .

Il n'y avait pas de différence dans la survie sans progression entre les deux schémas de pembrolizumab.

La survie médiane sans progression était de 5-6 mois (intervalle : 3-4-8-2), de 4-1 mois (intervalle : 2-9-7-2) et de 2-4 mois (intervalle : 2-4-8-2) et 2-8 mois (intervalle 2-8-2-9) pour le pembrolizumab toutes les 2 et 3 semaines et l'ipilimumab, respectivement, les courbes montrant une séparation nette après l'évaluation de la semaine 12 (figure B).

De plus, le taux de survie sans progression à 24 mois était de 31% dans le groupe à 2 semaines, de 28% dans le groupe à 3 semaines et 14 % dans le groupe ipilimumab.

Bien que les rapports initiaux de l'étude **Keynote 006** aient montré que les taux de toxicité liés au traitement étaient plus faibles avec le pembrolizumab qu'avec l'ipilimumab, après un suivi à long terme, les taux cumulatifs de toxicité liée au traitement étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Les taux de toxicité étaient plus élevés avec l'ipilimumab au cours des 12 premières semaines de traitement de l'étude, mais la fréquence des nouveaux EI a diminué après la fin du régime d'ipilimumab (qui consistait en un maximum de 4 cycles) vers 12 semaines. Bien que le taux de nouveaux EI ait été plus faible avec le pembrolizumab au cours des 12 premières semaines de l'étude, de nouveaux EI ont continué à se développer dans le groupe pembrolizumab tout au long de la période d'étude (au-delà de 12 semaines), car les patients ont continué à recevoir un traitement actif (aucune durée maximale de traitement pré-spécifiée).

Les résultats de l'étude **Keynote 006** appuient la recommandation selon laquelle le pembrolizumab devrait être **considéré comme un traitement de première intention chez les patients atteints d'une maladie métastatique non résécable ou à distance.**

– **Cinétique de la réponse au pembrolizumab :**

Dans les essais cliniques, le délai médian de réponse au pembrolizumab d'environ 3 mois reflète le moment de la première évaluation de la réponse tumorale (12 semaines), ce qui est similaire à l'ipilimumab et au nivolumab, et similaire à la chimiothérapie.

Le suivi à long terme de plusieurs études a montré que des réponses tardives au pembrolizumab peuvent être observées plus d'un an après le début du traitement, et que les réponses partielles initiales peuvent devenir des réponses complètes avec le temps. Une analyse groupée des cohortes avec un suivi à long terme (médiane de 43 mois) a montré que 16 % des patients ont obtenu une réponse complète, avec un délai médian de réponse complète de 12 mois, allant de 3 à 36 mois.

Dans l'ensemble des essais, le suivi à long terme a montré que les réponses au pembrolizumab sont très durables, avec une durée médiane allant de 23 mois voire plus . En revanche, la durée médiane de la réponse était de 6,8 mois pour les patients traités par chimiothérapie dans l'essai.

L'analyse groupée des séries de l'essai avec un suivi à long terme (médiane de 43 mois) a montré que les réponses complètes au pembrolizumab aient mis un certain temps à se développer, elles étaient très durables (88 % de réponses complètes persistant après une période de suivi médiane de 30 mois à partir de la première déclaration de réponse complète ; 91 % de DFS 24 mois après la réponse complète), même chez les patients qui ont arrêté le pembrolizumab.

Dans notre série 22 patients ont été traités par le Pembrolizumab, 18 d'entre eux l'ont reçu en 1ere ligne (81%), et 4 patients l'ont reçu en 2eme ligne (19%)

- *Pour les 18 patients qui ont pris le Pembrolizumab en 1ere ligne .*

7 patients (39%) ont eu réponse objective (avec une RC =1 et une RP = 6) , 6 patients (33%) ont eu une stabilité tumorale et 5 patients (28%) ont présenté une progression tumorale .

Pour la SSP on a eu une médiane de 9 mois avec des intervalle de 3-24 mois .

*Le taux de survie à 2 ans était de **40%** ++++*

- Pour les 4 patients qui ont reçu le Pembrolizumab en 2eme ligne , 1 seul patient (25%) a eu. é une RO , 2 patients (50%) ont eu une SD, et 1 seul patient (25%) qui a eu une PD.

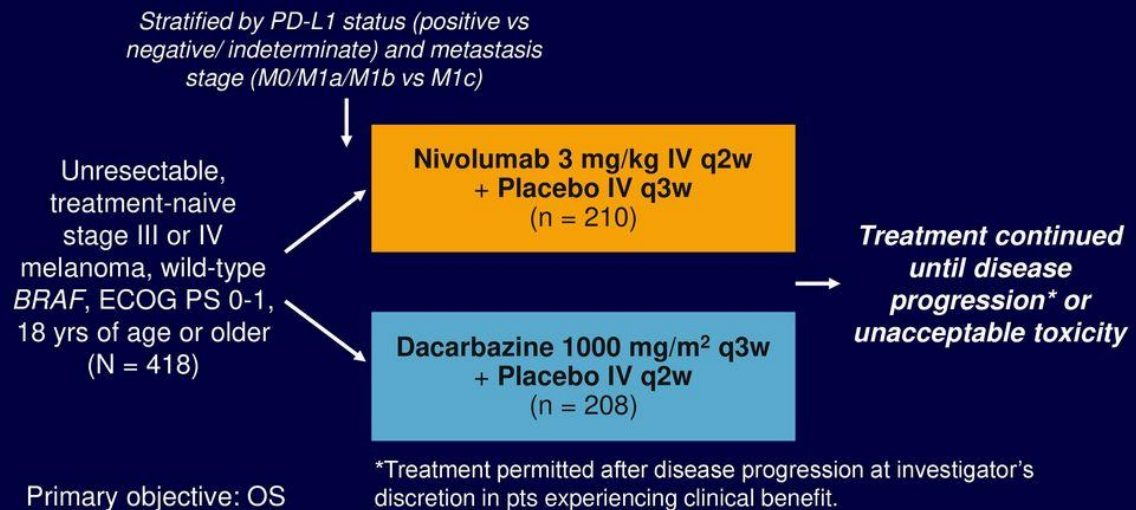
Les résultats obtenus avec le Pembrolizumab dans notre série sont sensiblement identiques à ceux rapportes dans la littérature .

ii. nivolumab :

Checkmate 037 a comparé le nivolumab à une chimiothérapie choisie par l'investigateur chez des patients atteints d'un mélanome non résecable de stade III ou IV qui avait déjà progressé sous ipilimumab et, si la mutation de BRAF V600 était positive, avait également progressé sous un inhibiteur de BRAF523 . Les résultats de l'étude montrent que le nivolumab a amélioré le taux et la durée de réponse par rapport à la chimiothérapie . Cependant, après environ 2 ans de suivi, l'amélioration de la réponse ne s'est pas traduite par une amélioration de la SSP ou de la SG . Les résultats de l'innocuité suggèrent que le nivolumab pourrait être mieux toléré que la chimiothérapie chez les patients lourdement prétraités atteints d'une maladie avancée .

Deux autres essais cliniques de phase III menés chez des patients non traités antérieurement ont démontré l'efficacité du nivolumab dans le mélanome non résecable de stade III ou IV . Comme prévu, les taux de réponse au nivolumab chez les patients non traités précédemment dans les études **Checkmate 066** et 067 étaient plus élevés que ceux observés chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique pour une maladie avancée dans l'étude Checkmate 037 .

CheckMate 066: Study Schema



Robert C, et al. N Engl J Med. 2014;372:320-330.

Figure 69 : l'étude ChekMate 066 comparant le Nivolimub a la chimiothérapie [149]

CheckMate 066 est une étude stratifiée par le statut PD-L1 (positif vs négatif/indéterminé) et le stade de métastases (M0/M1a/M1b vs M1c).

l'essai comprends des patients de stade III ou IV non résécable, n'ayant jamais reçu de traitement, avec BRAF de type sauvage et un score ECOG 0-1, âge de 18 ans ou plus ;

- Le premier groupe a reçu le Nivolumab a dose de 3mg/kg en intraveineuse chaque 2 semaines plus un placebo en intraveineuse chaque 3 semaines .
- Le deuxième groupe a pris le Dacarbazine a dose de 1000mg/m2 chaque 3 semaines plus le placebo IV chaque 2 semaines .

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

L'étude avait principalement comme **objectif : la survie globale OS.**

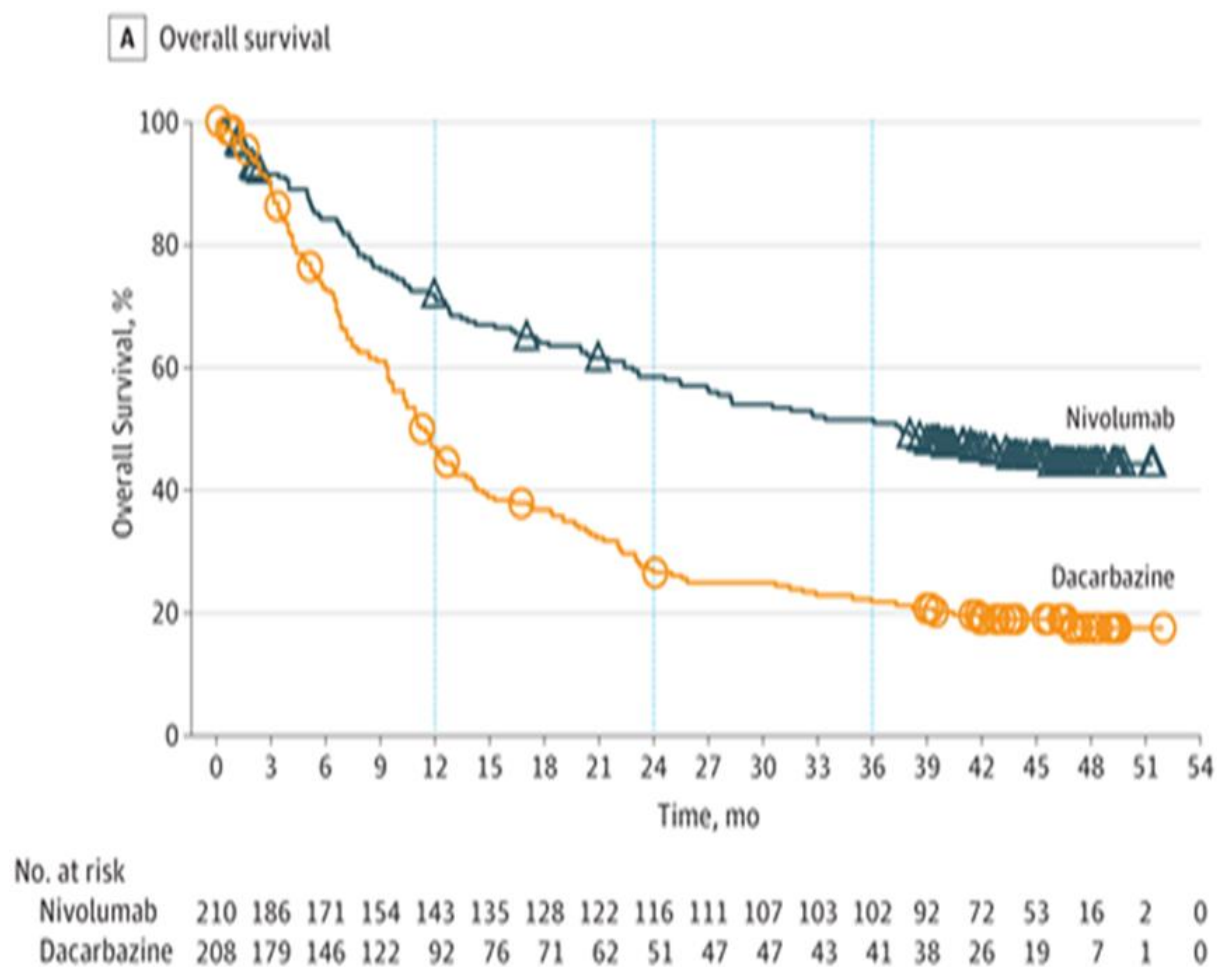


Figure 70 : les résultats de survie globale de Nivolumub [149]

Après un suivi minimum de 38,4 mois dans le groupe nivolumab et 38,5mois dans le groupe dacarbazine, la survie globale médiane était de 37,5 mois avec le nivolumab et de 11,2 mois avec la dacarbazine.

Les taux de survie globale à trois ans étaient de 51,2% et 21,6 % dans les groupes nivolumab et dacarbazine, respectivement.

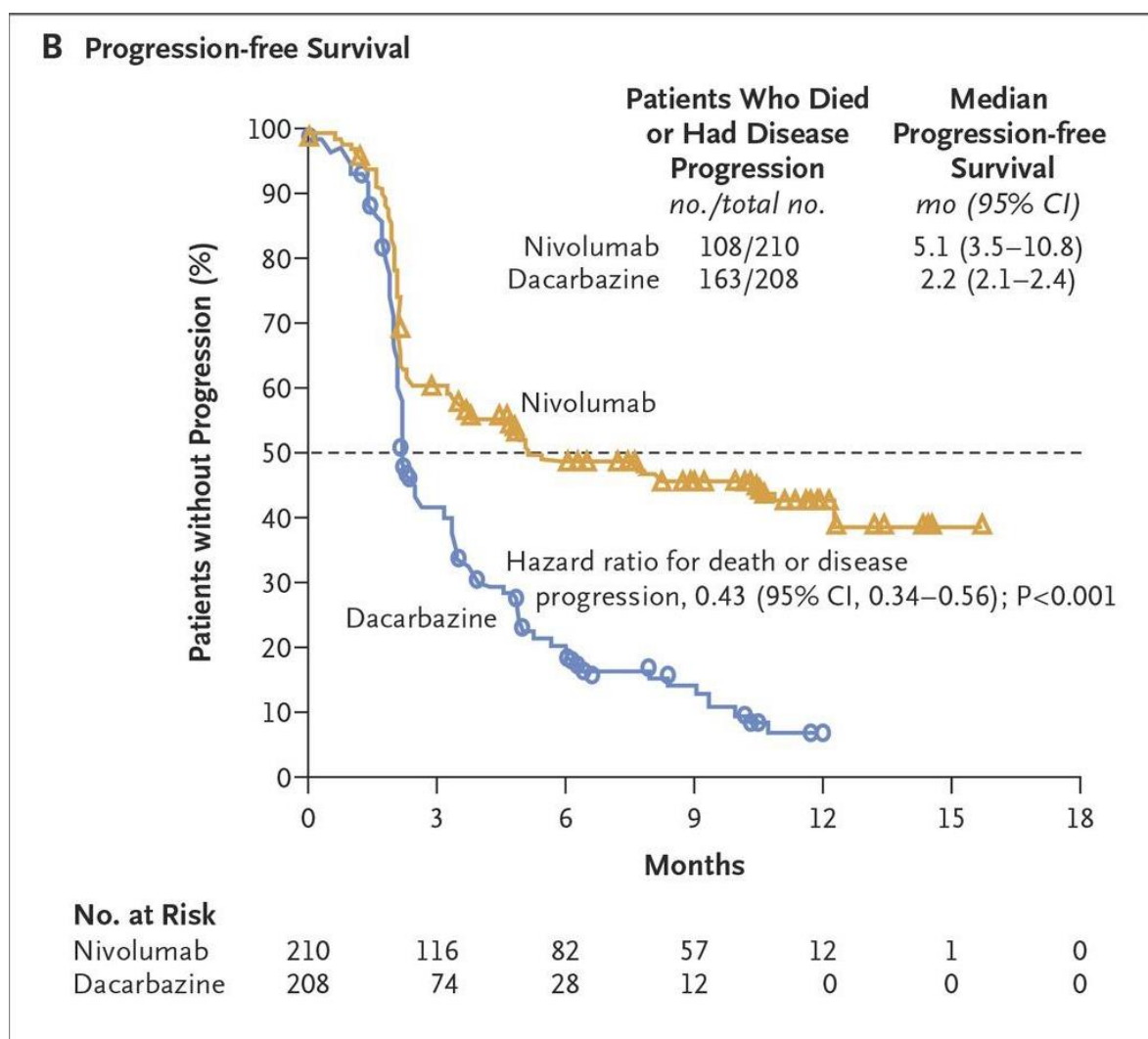


Figure 71 : Checkmate 066 ; NIVOLUMAB vs Dacarbazine: survie sans progression [149]

Les résultats de **Checkmate 066** ont montré que le nivolumab améliorait le taux de réponse, la SSP et la SG par rapport à la chimiothérapie. Le pourcentage d'EI de grade 3-4 liés au traitement était initialement plus faible avec le nivolumab qu'avec la chimiothérapie (12 % contre 18 %), mais un suivi plus long a montré que les EI liés au traitement ont continué à se développer dans le groupe nivolumab, réduisant la différence entre les deux groupes. De façon remarquable, la courbe de survie suggère que le nivolumab peut conduire à une survie à long terme chez jusqu'à 40% des patients.

Les résultats de Checkmate 066 et 067 ont appuyé la recommandation selon laquelle le nivolumab devrait être considéré comme un traitement de première intention chez les patients atteints d'une maladie non résecable ou métastatique.

– **Cinétique de la réponse au nivolumab**

Dans l'ensemble des essais, le délai médian apparent de la réponse au nivolumab reflète étroitement le moment de la première évaluation de la réponse (9 ou 12 semaines), tout comme la chimiothérapie, l'ipilimumab et le pembrolizumab. Les analyses initiales de Checkmate 037, 066 et 067 ont montré des taux de réponse complète plus faibles que ceux rapportés dans les analyses finales après un suivi plus long. Comme pour le pembrolizumab, des réponses complètes tardives au nivolumab peuvent être observées plus d'un an après le début du traitement. Dans l'ensemble des essais, les réponses au nivolumab ont tendance à être très durables, avec une durée médiane allant de 31,9 mois (Checkmate 037) à beaucoup plus longue (par exemple, non atteinte même après 38,4 mois de suivi minimum dans Checkmate 066). Par contre, la durée de la réponse était beaucoup plus courte dans les groupes témoins de chimiothérapie (médiane de 12,8 mois dans Checkmate 037, médiane de 6,0 mois dans Checkmate 066). Dans l'ensemble des essais, les réponses au nivolumab ont tendance à persister après l'arrêt du traitement.

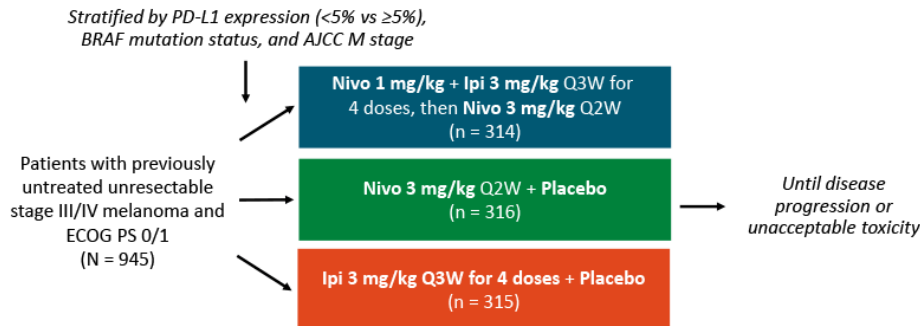
Le Nivolumab n'est pas disponible dans notre pays

e. La thérapie combinée ipilimumab/nivolumab :

Les traitements combinés à base de CTLA-4 et d'inhibiteurs de PD-1 ont été étudiés dans un certain nombre d'essais sur le mélanome non résecable de stade III ou IV. Les résultats de deux essais randomisés (**Checkmate 067** et Checkmate 069) ont démontré que le taux de réponse avec la thérapie combinée **ipilimumab/nivolumab** était substantiellement plus élevé qu'avec l'ipilimumab seul. Les deux essais ont montré que la PFS était nettement meilleure avec la polythérapie qu'avec l'ipilimumab en monothérapie.

CheckMate 067: Long-Term Follow-Up of Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab vs Ipilimumab

- Multicenter, randomized, double-blind phase III trial



- Coprimary endpoints: PFS, OS
- Secondary endpoints: ORR, tumor PD-L1 expression and efficacy, safety

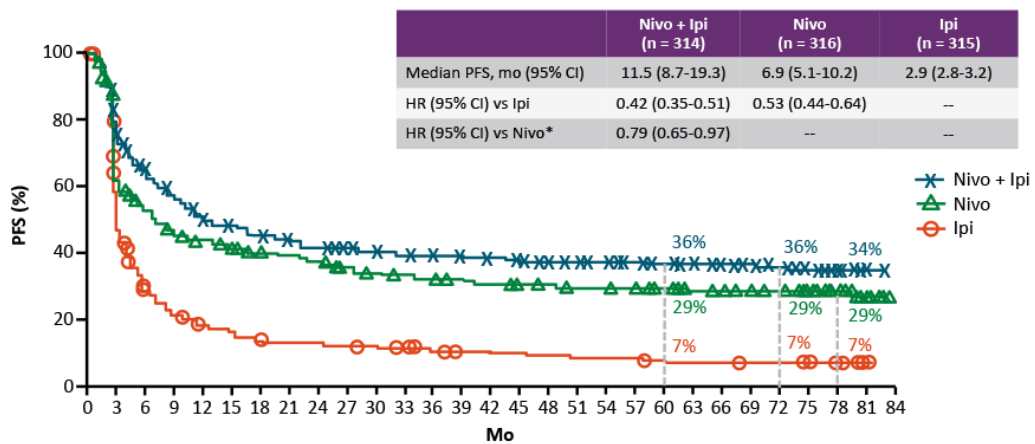
Wolchok. ASCO 2021. Abstr 9506.

Slide credit: clinicaloptions.com

Figure 72 : CheckMate 067 : Suivi à long terme de Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab vs Ipilimumab [150]

L'un des faits marquants de la conférence ASCO 2021 sur le mélanome a été la présentation des données de suivi de l'essai de phase III **CheckMate 067** sur l'immunothérapie chez des patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV non traité et non résécable (N = 945).¹ Les patients ont été répartis au hasard dans le groupe témoin composé d'ipilimumab à 3 mg/kg et d'un placebo, puis comparés au nivolumab à 3 mg/kg et au placebo ou à l'ipilimumab à 3 mg/kg et au nivolumab à 1 mg/kg suivi du nivolumab à 3 mg/kg. Les critères d'évaluation coprimes étaient la SSP et la SG.

CheckMate 067 6.5-Yr Follow-up: PFS



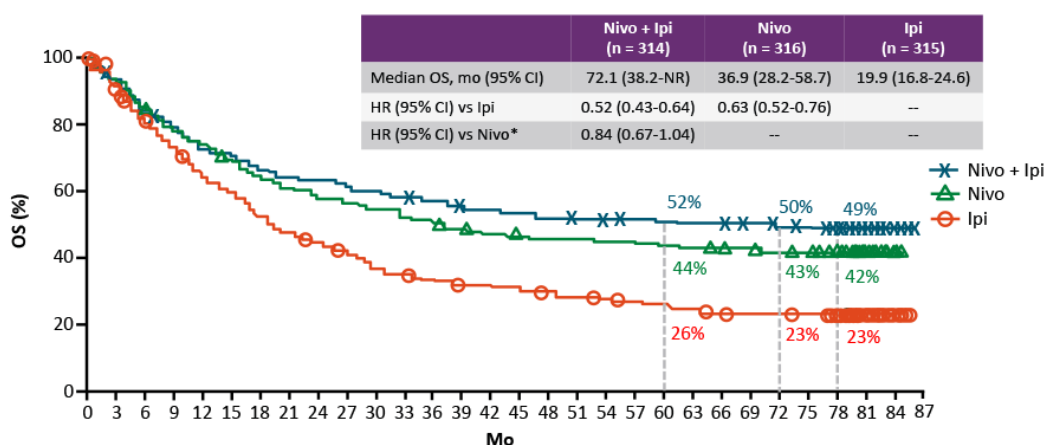
*Descriptive analysis. The study was not powered to compare Nivo/Ipi vs Nivo.
 Wolchok. ASCO 2021. Abstr 9506. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Figure 73 : ChekMate 067 ; suivi sur 6,5 ans : PFS [150]

La PFS médiane était de 11,5 mois avec le régime d'immunothérapie combinée contre 2,9 mois avec l'ipilimumab seul. À la troisième année, la courbe s'aplatit, soulignant la durabilité du traitement. Néanmoins, la SSP à long terme, que ce soit avec l'association ipilimumab plus nivolumab ou avec le nivolumab seul, se situe entre 30 et 35 %, ce qui signifie qu'environ 70 % des patients traités soit par le nivolumab, soit par l'association ipilimumab plus nivolumab, verront leur maladie progresser à un moment ou à un autre, ce qui nous rappelle que des améliorations sont toujours nécessaires.

CheckMate 067 6.5-Yr Follow-up: OS



*Descriptive analysis. The study was not powered to compare Nivo/Ipi vs Nivo.
 Wolchok. ASCO 2021. Abstr 9506. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Figure 74 : ChekMate 067 ; suivi sur 6,5 ans : OS[150]

Selon les données présentées à l'ASCO; Pour les patients traités par ipilimumab plus nivolumab, la SG médiane était légèrement supérieure à 6 ans, soit 72,1 mois (HR : 0,52 vs ipilimumab seul). La SG médiane avec le nivolumab seul était de 36,9 mois, et avec l'ipilimumab seul, était de 19,9 mois. Au repère de 6 ans, les taux de SG étaient de 50 %, 43 % et 23 %, respectivement.

Ces résultats sont d'autant plus remarquables qu'il y a une dizaine d'années, la survie médiane des patients de stade IV était de 6 mois et la survie à long terme de <10%. Cette amélioration remarquable sert de référence pour les progrès futurs.

Les essais Checkmate 067 et 069 ont également mis en évidence une toxicité sensiblement plus élevée avec l'association d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par rapport à la monothérapie. Dans ces deux essais, l'association thérapeutique a été associée à un taux d'abandon beaucoup plus élevé en raison des effets indésirables. Une analyse groupée de ces essais a révélé que parmi les patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab, ceux qui ont interrompu le traitement pendant la phase d'induction en raison d'effets indésirables ont présenté des taux de réponse, une SSP et une SG similaires à ceux des patients qui n'ont pas

interrompu le traitement à un stade précoce en raison de la toxicité (mais qui l'ont poursuivi pour d'autres raisons). Des essais cliniques en cours évaluent des doses encore plus faibles d'ipilimumab dans des associations afin d'atténuer la toxicité tout en maintenant la synergie de l'association.

Cinétique de la réponse au traitement d'association

La thérapie combinée avec l'ipilimumab et le nivolumab est associée à un taux de réponse amélioré par rapport à l'ipilimumab en monothérapie, mais comme pour l'ipilimumab et le nivolumab en monothérapie, les délais médians apparents de la réponse reflètent le délai de la première évaluation de la réponse (12 semaines). Comme pour le nivolumab en monothérapie, des réponses complètes tardives au traitement combiné ont été observées plus d'un an après le début du traitement : le taux de réponse complète a presque doublé (passant de 11,5 % à 21 %) entre le premier rapport primaire (suivi médian ~12 mois) et l'analyse la plus récente (suivi médian 47 mois). Comme pour le traitement anti-PD-1 en monothérapie, la durée des réponses était également longue. Dans l'étude CheckMate 067, la durée médiane de la réponse était de 50,1 mois pour le traitement d'association, et n'a pas été atteinte pour le nivolumab en monothérapie après un suivi minimum de 48 mois.

f. L'association Anti-PD1 + TC : Atezolizumab + Vemurafenib/ Cobimetenib : [151]

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les inhibiteurs de BRAF et MEK ont considérablement amélioré les résultats du traitement des patients atteints de mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAFV600. Bien que **la thérapie ciblée soit associée à un taux de réponse objective élevé**, la plupart des réponses sont de courte durée ; **les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire fournissent des réponses plus durables**, mais les taux de réponse sont relativement plus faibles. En raison de ces caractéristiques cliniques complémentaires, **l'association de ces deux approches est intéressante**.

Une approche combinée est également soutenue par des données précliniques et translationnelles montrant les effets immunologiques des inhibiteurs de BRAF et de checkpoint ; tels que l'afflux de cellules T CD4 et CD8 dans les tumeurs, l'augmentation de la régulation des antigènes du mélanome et l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité

de classe I et II sur les cellules tumorales, et un changement de cytokine vers un milieu tumoral d'interféron γ .

Les études de phase initiale ont montré une réponse antitumorale prometteuse et une sécurité gérable avec de telles combinaisons.

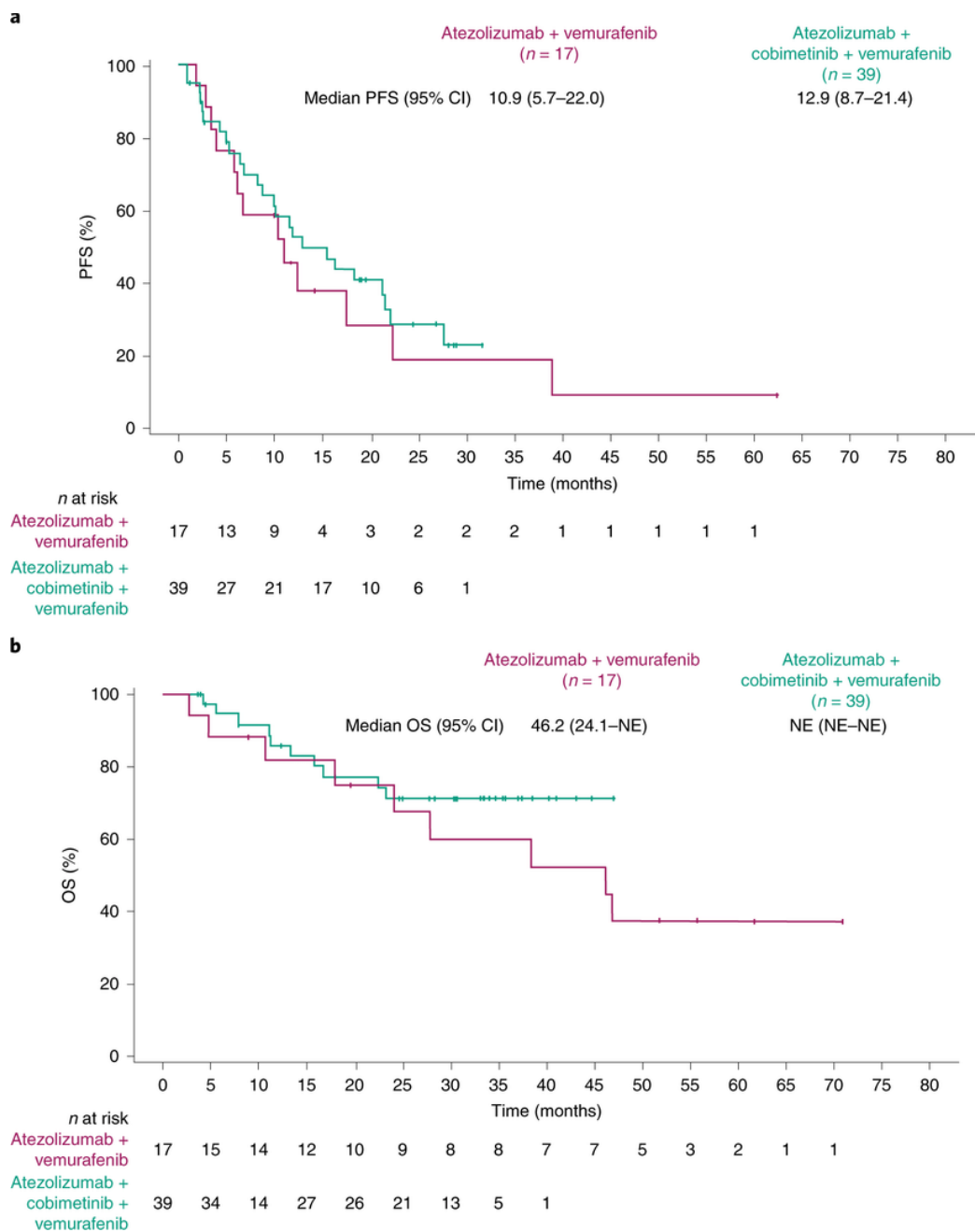


Figure 75 : Courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de la OS ;[151]

a. PFS chez les patients traités par atezolizumab + vemurafenib et atezolizumab + cobimetinib + vemurafenib.

B, OS chez les patients traités par atezolizumab + vemurafenib et atezolizumab + cobimetinib + vemurafenib.

La trithérapie atezolizumab+cobimetinib+vemurafenib a donné une meilleure réponse OS de de maladie stable.

Dans les cohortes 1-3 (atezolizumab+vemurafenib), la survie médiane sans progression (SSP) était de 10,9 mois (IC 95 % 5,7-22,0), (figure a) avec une SSP médiane de 2,7 mois (IC à 95 % : 1,7-22,0), 9,3 mois (IC 95 % : 3,8 – non estimable (NE) et 14,1 mois (IC 95 % : 10,2-38,5) dans les cohortes 1, 2 et 3, respectivement. La survie globale médiane (OS) était de 46,2 mois (IC 95 % : 24,1-NE) dans les cohortes 1-3 (Fig. b), et était de 46,9 mois (IC 95 % 2,8-NE), 46,2 mois (IC 95 % 10,7-NE) et 33,2 mois (IC 95 % 24,1-NE) dans les cohortes 1, 2 et 3, respectivement.

g. La toxicité des ICI :

Étant donné que les ICI agissent par activation non spécifique du système immunitaire, il n'est pas surprenant que les ICI puissent induire des toxicités qui imitent les maladies auto-immunes. Ces effets indésirables liés au système immunitaire peuvent affecter n'importe quel système organique, leur gravité peut varier et ils sont parfois mortels. Les organes les plus fréquemment touchés sont la peau, le côlon, le système endocrinien et le foie.

Les organes les moins fréquemment touchés sont les systèmes nerveux central et périphérique, le système cardiovasculaire et le système hématologique. Les effets indésirables liés au système immunitaire surviennent souvent au début du traitement, le risque étant le plus élevé au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement. Chez les patients traités par un anticorps anti-PD-1 après un effet indésirable lié au système immunitaire de l'ipilimumab, ou l'inverse, la récurrence du même effet indésirable lié au système immunitaire est rare ; cependant, de nouveaux effets indésirables liés au système immunitaire peuvent survenir plus fréquemment. Une petite minorité de patients peut développer des effets indésirables liés au système immunitaire des mois après l'arrêt du traitement et, par conséquent, un indice de

suspicion est nécessaire chez les patients précédemment traités par des ICIs.

Le caractère, la gravité et la fréquence de la toxicité varient considérablement en fonction de l'ICI utilisé ;les anticorps anti-PD-1 ont des profils de toxicité favorables par rapport à l'ipilimumab, et l'inhibition combinée des points de contrôle anti-PD-1 et anti-CTLA4 présente le taux le plus élevé d'événements indésirables liés au système immunitaire. Bien qu'ils n'aient pas été directement comparés dans un essai clinique, le nivolumab et le pembrolizumab semblent avoir des profils de toxicité similaires.

Les anticorps anti-PD-1 ont un profil de toxicité favorable par rapport à l'ipilimumab (tableau 9). [141]

Tableau 12 : La toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans le mélanome avancé [141]

	Ipilimumab ^{10*}		Pembrolizumab ^{11†}		Nivolumab ¹²		Ipilimumab (3 mg/kg plus nivolumab ¹³)		Ipilimumab (1 mg/kg) plus pembrolizumab ¹		Ipilimumab (1 mg/kg) plus nivolumab ¹	
	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4
Treatment-related AEs	86.2%	27.3%	72.9%	10.1%	82.1%	16.3%	95.5%	55.0%	96%	45%	85.6%	33.3%
Treatment-related AEs leading to discontinuation	14.8%	13.2%	6.9%	NA	7.7%	5.1%	36.4%	29.4%	31% [‡]	NA	23.9%	16.7%
Use of immunomodulatory agents to manage AEs (including corticosteroids; % of patients)	55.9%	..	NA	..	47.0%	..	83.4%	..	57%	..	NA	..
Select immune-related AEs												
Rash	32.8%	1.9%	13.4%	0	25.9%	0.6%	40.3%	4.8%	39.0%	3.0%	17.2%	0
Hypothyroidism (%)	4.2%	0	8.7%	0	8.6%	0	15.0%	0.3%	16.0%	0	13.9%	0
Diarrhoea§ (%)	33.1%	6.1%	14.4%	1.1%	19.2%	2.2%	44.1%	9.3%	25.0%	1.0%	26.8%	2.8%
Hepatitis (%)	7.1%	1.6%	1.8%	1.8%	6.4%	2.6%	30.0%	18.8%	10.0%	6.0%	16.1%	7.2%
Hypophysitis (%)	3.9%	1.9%	0.7%	0.4%	0.6%	0.3%	7.7%	1.6%	10.0%	2.0%	6.7%	1.7%

Data are from the first publication of each study. Select immune-related AEs (particularly hepatitis) are defined and reported differently between clinical trials and as such, direct comparisons should be made with caution. AEs=adverse events. NA=not available. *Ipilimumab data taken from the CheckMate-067 study.¹ †Data taken from the 3-weekly treatment arm of the KeyNote-006 study.¹¹ ‡Treatment discontinuation for ipilimumab and pembrolizumab includes patients who stopped one or both drugs. §Diarrhoea is included in this table rather than colitis, given the inconsistency between studies in defining and reporting colitis.

Table 2: Toxicity of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma

i. Association entre la toxicité et l'efficacité :

Une question clé est de savoir s'il existe une association entre le développement d'effets indésirables liés au système immunitaire et l'efficacité chez les patients traités par ICI. Des associations entre l'efficacité et la toxicité ont été observées pour plusieurs événements indésirables liés au système immunitaire, notamment le vitiligo et la thyroïdite, bien que les résultats des études soient contradictoires. L'analyse de l'étude Keynote 054 de phase 3 sur le pembrolizumab en tant qu'adjuvant, utilisant des méthodes statistiques pour minimiser le biais lié à la durée d'exposition, a trouvé une association entre le développement d'événements indésirables liés au système immunitaire et une réduction du risque de récurrence.

Les corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs sont utilisés pour gérer la toxicité des ICIs, mais des inquiétudes ont été soulevées quant à leur potentiel d'affecter l'efficacité. Des analyses rétrospectives ne suggèrent aucune différence d'efficacité en comparant les patients qui ont reçu ou non un traitement immunosuppresseur, bien que dans la note clé 054, ceux qui ont développé un événement indésirable lié au système immunitaire et qui ont eu besoin de plus de 30 jours de traitement avec des corticostéroïdes ont eu une réduction plus faible du risque de récurrence par rapport à tous les autres qui ont développé un événement indésirable lié au système immunitaire.

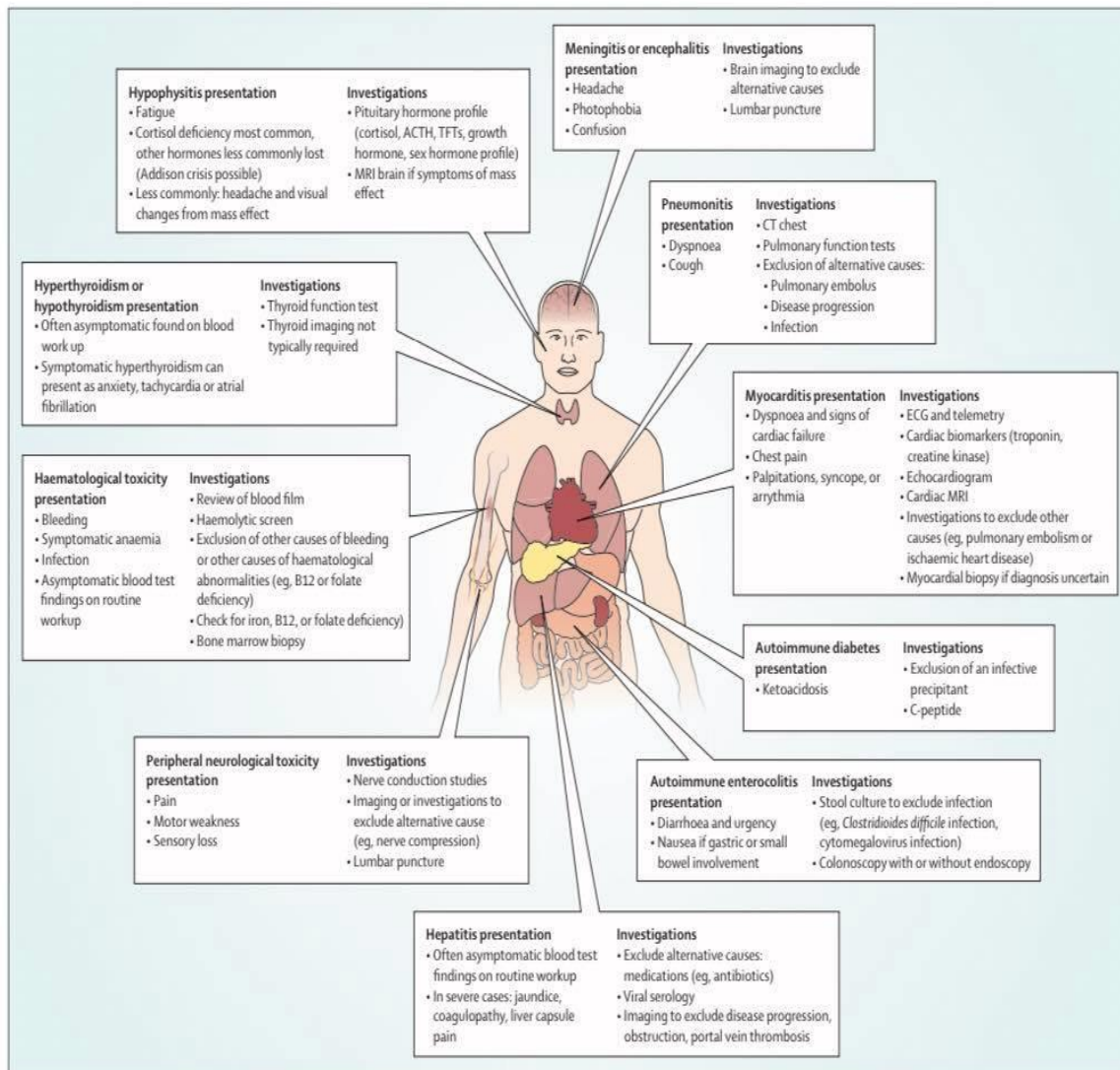


Figure 76 : Toxicité des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : présentation et investigations [141]

(ACTH=hormone adrénocorticotrope. TFT=test de la fonction thyroïdienne.)

Dans notre étude le pembrolizumab s'est montré efficace contre le mélanome métastatique en terme de gain de survie sans récidence SSP (9 mois) et de survie globale à 2 ans SG (40%) ++ par rapport à la chimiothérapie avec une moindre toxicité ce qui est conforme aux données de la littérature

ii. Gestion de la toxicité

Aucune étude prospective n'a défini la prise en charge optimale des effets indésirables spécifiques liés au système immunitaire, bien que plusieurs directives internationales aient été élaborées. La prise en charge des effets indésirables liés au système immunitaire commence par la reconnaissance et l'exclusion des autres causes. Par exemple, la diarrhée chez un patient traité par ICI soulève le diagnostic potentiel d'entérocolite à médiation immunitaire, et une anamnèse et des examens appropriés sont nécessaires pour exclure une cause infectieuse.

Une fois identifiés, la plupart des effets indésirables liés au système immunitaire sont gérés par l'arrêt ou le report du traitement par ICI et l'administration de corticostéroïdes parentéraux. Les toxicités cutanées légères à modérées peuvent être gérées efficacement avec des agents topiques et, dans la plupart des cas, ne nécessitent pas d'interruption du traitement. Les endocrinopathies, le plus souvent la thyroïdite et l'hypophysite, et rarement le diabète de type 1, méritent une mention spéciale étant donné que l'immunosuppression ne semble pas prévenir la déficience hormonale. Une fois que cela se produit, le retour à une fonction normale de la glande est improbable et un remplacement hormonal à vie est nécessaire dans la plupart des cas.

Un sous-ensemble de toxicités n'est pas gérable avec les corticostéroïdes seuls, et nécessite une immunosuppression supplémentaire. Les stratégies utilisant des immunosuppresseurs supplémentaires ou épargnant les corticostéroïdes ont souvent été développées sur la base de la gestion de la maladie auto-immune que la toxicité imite. Par exemple, l'anticorps anti-TNF infliximab est indiqué dans la colite réfractaire aux stéroïdes. D'autres agents utilisés dans la gestion des effets indésirables liés à l'immunité réfractaire aux stéroïdes comprennent le mycophénolate, le tacrolimus, la ciclosporine, et pour les toxicités neurologiques Les stratégies supplémentaires comprennent la plasmaphérèse et l'immunoglobuline intraveineuse.

Les essais cliniques initiaux imposaient l'interruption du traitement en cas de toxicité significative, et on ne savait donc pas s'il était sûr de réintroduire le traitement chez les patients qui avaient développé un événement indésirable lié au système immunitaire. Des analyses rétrospectives ont montré que la reprise du traitement par l'anti-PD-1 en monothérapie, en particulier chez les patients qui ont développé une toxicité lors du traitement par l'association ipilimumab et anti-PD-1, peut être effectuée dans des circonstances spécifiques, bien que 18 à

26 % des patients présentent une récurrence de leur événement indésirable lié au système immunitaire ou en développent un nouveau.

Tableau 13 : les effets indésirables des nouvelles thérapeutiques dans le traitement du mélanome métastatique : types et fréquence [133]

Molécule ou association	Fréquence tous grades (%)	Plus fréquents	Fréquence grade 3/4 ^a (%)	Plus fréquents
<i>Immunothérapies</i>				
Ipilimumab	70	Cutanés : 49 % GI : 31 % Hépatiques : 9 % Endocrines : 5,8 %	22	Cutanés : 3,2 % GI : 8,4 % Hépatiques : 7,1 % Endocrines : 1,3 %
Pembrolizumab (10 mg/kg tous les 21 jours)	72,9	Fatigue : 19,1 % Diarrhées : 14,4 % Prurit : 14,1 % Rash : 13,4 % Asthénie : 11,5 % Nausées : 10,1 %	10,1	Colites : 2,5 % Hépatites : 1,8 % Diarrhées : 1,1 %
Nivolumab	74,3	Fatigue : 19,9 % Prurit : 17 % Nausées : 16,5 % Diarrhées : 16 % Rash : 15 %	11,7	Diarrhées : 1 %
Ipilimumab + nivolumab	91-95,5	Diarrhées : 45 % Fatigue : 35-39 % Prurit : 33-35 % Rash : 41 % Nausées : 22-25,9 %	54-55	Diarrhées : 9-11 % Augmentation ALAT : 8,3-11 % Colites : 7,7-17 %
<i>Inhibiteurs de protéines kinases</i>				
Vémurafénib	95	Rash : 49 % Arthralgies : 39 % Fatigue : 34 % Photosensibilité : 31 % Alopécie : 26 %	46	Carcinome cutané : 12 % Rash : 5 % Élévation EH : 5 % Arthralgies : 3 % Fatigue : 3 %
Dabrafénib	93	Arthralgies : 33 % Hyperkératose : 27 % Fièvre : 24 % Fatigue : 22 % Céphalées : 21 % Nausées : 20 %	36	Carcinome cutané : 8 % Anémie : 4 % Hypophosphatémie : 4 %
Dabrafénib + Tramétinib	100	Fièvre : 58 % Nausées et vomissements : 35 et 38 % Fatigue : 35 % Constipation : 31 % Diarrhées : 27 % Hypotension : 27 %	61	Hypotension : 12 % Fatigue : 4 % Anémie : 4 %
Vémurafénib + cobimétinib	95	Diarrhées : 57 % Photosensibilité : 41 % Nausées : 39 % Fièvre : 26 % Vomissements : 20 % Hypertension : 14 %	62	Élévation EH : 11 % Diarrhées : 6 % Rash : 6 % Fatigue : 4 %

GI : gastro-intestinaux ; EH : enzymes hépatiques.

^a Conformément au NCI-CTCAE : National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4

7.2.1.3.2 Autres immunothérapie :

a. Le Talimogène laherparepvec (T-VEC) :

Il s'agit d'un virus herpès simplex 1 vivant et atténué, génétiquement modifié, qui code pour le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) dans les cellules tumorales, permettant ainsi à ces oncolytiques viraux de produire une réponse anti-tumorale à l'utilisation de mécanismes lourds. Induction de l'immunité anti-tumorale cellulaire et de l'hôte. Le T-VEC est indiqué pour le mélanome métastatique non résécable sans maladie interne (cerveau, os, poumon, etc.) qui récidive après la chirurgie.

Il a été approuvé par la FDA en tant que le premier agent accepté dans la classe émergente des thérapies virales oncotiques.

Des combinaisons avec l'ipilimumab ont également été étudiées et se sont avérées plus bénéfiques chez les patients atteints de mélanome avancé et fortement prétraité. Les données d'un essai clinique ont montré un taux de réponse de 50 % et un taux de réponse complète de 22 % .

Le T-VEC a montré un taux de réponse (d'une durée ≥ 6 mois) de 16 % chez des patients hautement sélectionnés présentant une maladie de stade IV-M1a selon la 7^e édition de l'AJCC (peau, sous-cutanée et/ou ganglions à distance).

b. L'immunothérapie adoptive :

L'approche de thérapie cellulaire adoptive (ACT) utilise des lymphocytes autologues cultivés ex vivo. Ces lymphocytes peuvent provenir de métastases réséquées ou de sang périphérique. L'optimisation de l'environnement de l'hôte avant la greffe cellulaire semble être essentielle à la réussite de cette procédure : une chimiothérapie à haute dose est nécessaire pour induire une lymphodéplétion afin d'éliminer les éléments de régulation immunitaire (à la fois cellulaires et humoraux) qui pourraient affecter l'activité des cellules transférées. Les progrès récents de l'ACT impliquent l'utilisation de lymphocytes T autologues modifiés qui expriment des récepteurs de lymphocytes T spécifiques de divers antigènes associés à la tumeur (tels que les gènes MART-1-TCG) ou qui sécrètent des cytokines spécifiques.

Le protocole ACT est actuellement utilisé chez des patients qui ont échoué à un traitement

systémique antérieur pour un mélanome métastatique.

Les sites les plus courants de collecte des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) sont les tissus mous et les métastases pulmonaires.

Le taux de réponse le plus élevé (72 %) a été rapporté lors du recours au préconditionnement myéloablatif ; tandis que l'utilisation de TIL enrichis en lymphocytes T CD8+ dans un contexte non myéloablatif était associée à des taux de réponse moins importante (20 %).

Cependant, la toxicité de la chimiothérapie préparatoire fait partie des facteurs qui prédisent le succès du traitement. L'association de l'ACT avec d'autres approches thérapeutiques, telles que l'ipilimumab ou les inhibiteurs de l'oncogène viral B1 (BRAF) du sarcome murin v-Raf, ainsi que l'exploration des effets synergiques des cytokines, telles que l'IL15, sont des orientations futures, et des essais cliniques sont en cours.

c. Vaccins anti-mélanome :

Les vaccins sont des immunostimulants spécialisés administrés aux patients atteints d'un mélanome de stade IV avec un risque intermédiaire voire élevé et des taux de réponse très faibles.

Le principe de la vaccination anti-mélanome est d'administrer un seul antigène ou un mélange d'antigènes spécifiques à la prolifération des mélanocytes cancéreux. Cela leur permet de reconnaître ces antigènes et d'induire l'activation des lymphocytes, d'améliorer le système de réponse et de surveiller la tumeur jusqu'à la régression complète. Auparavant, plusieurs antigènes uniques étaient sélectionnés à partir de protéines dérivées de mélanocytes

Le site Web Cancer Immunity a élaboré une liste contenant plusieurs antigènes tumoraux potentiels pour le développement de vaccins [136]; tel que l'antigène mélanomique (MAGE) -1 /-3, l'antigène du mélanome reconnu par les cellules T (MART) -1, le gene codant pour la tyrosinase ou gp100, et les protéines qui sont des antigènes fortement exprimés dans le mélanome peuvent être utilisés explicitement en tant que antigènes vaccinaux contre le mélanome .

La vaccination est habituellement bien tolérée et peut être associée au nivolumab en toute sécurité dans le traitement adjuvant du mélanome [152].

7.2.2. La radiothérapie :

Historiquement, l'efficacité de la radiothérapie a été remise en question à cause de la radiorésistance perçue des cellules cancéreuses du mélanome in vitro.

Aujourd'hui, la radiothérapie a des indications limitées pour la maladie primaire, mais pour la maladie ganglionnaire à haut risque elle est utilisée dans le cadre palliatif.

Cependant, les preuves cliniques proposent que certains types de mélanome, notamment le mélanome muqueux de la tête et du cou, doivent être traités par radiothérapie pour prévenir les récurrences. Il a également été noté que le LMM réapparaît souvent si seule l'ablation chirurgicale est utilisée. Les lésions de MMC non résecables peuvent également être traitées par irradiation aux neutrons thermiques. En plus, la radiothérapie locale peut améliorer les réponses anti-tumorales locales avec l'immunothérapie pour traiter les métastases en transit du mélanome [153].

la radiothérapie a prouvé une amélioration statistiquement significative du contrôle des ganglions lymphatiques chez des patients randomisés dans le groupe radiothérapie par rapport aux patients du groupe d'observation sur 250 patients [136] .

La radiothérapie est également connue pour réduire la douleur métastatique, améliorant ainsi la qualité de vie du patient.

Selon les dernières directives du NCCN il faut envisager la RT dans les modalités suivantes :

La radiothérapie externe (EBRT) ganglionnaire adjuvante doit être administrée en utilisant une technique jugée optimale par le radio-oncologue traitant.

Les technologies plus récentes, telles que la RT à modulation d'intensité (IMRT), peuvent réduire la toxicité et doivent être envisagées lorsqu'elles sont disponibles et appropriées. La RT guidée par l'image (IGRT) doit être utilisée pour améliorer la précision de l'administration de la radiothérapie, lorsque cela est cliniquement approprié.

Maladie métastatique a distance :

- Métastases cérébrales : La radiochirurgie stéréotaxique (SRS) et la RT stéréotaxique fractionnée (SRT) sont des techniques permettant d'administrer une dose élevée de rayonnement à une cible spécifique tout en délivrant une dose minimale aux tissus environnants, généralement dans le cerveau et la colonne vertébrale et en 1 à 5 séances.
- Traitement palliatif des métastases extra-crâniennes symptomatiques : divers régimes de traitement sont acceptables en fonction de la localisation et/ou de l'indication clinique. Des doses plus élevées et/ou des schémas hypofractionnés peuvent être associés à une palliation plus durable.

Dans notre série la radiothérapie a été réalisée sous forme de différents protocoles selon la localisation métastatique ; les 3 patients qui avaient la compression médullaire ont bénéficié de 10 séances ; 10 Gy chaque séance. 3 patients ont reçu une radiothérapie antalgique en 1 seule fraction en raison de 8 Gy. Les 5 patients qui avaient des métastases cérébrales ont profité de 10 séances 3 Gy, chaque séance ; Cette efficacité de la radiothérapie contre le mélanome métastatique est confirmée par la littérature.

7.2.3. Traitement chirurgical:

7.2.3.1 chirurgie curative :

Il ne s'envisage qu'en cas de maladie oligométastatique . Dans ce cas il faut envisager la chirurgie de la tumeur primitive , et les métastases .

La chirurgie reste l'une des principales approches de traitement du mélanome cutané. Une excision large du site primaire avec une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle chez des patients sélectionnés a été acceptée comme la procédure chirurgicale standard pour les patients atteints à un stade précoce. La controverse persiste concernant surtout la marge, les indications de la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle et aussi la gestion chirurgicale des bassins ganglionnaires régionaux

Les marges de résection recommandées doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur et déterminée par le Breslow ; elle varie de 0,5 à 3 cm . Il n'a pas été démontré que les marges chirurgicales supérieures à 3 cm présentent un avantage significatif en termes de récurrence ou de survie et ne sont pas recommandées [154].

Les marges recommandées par le National Comprehensive Cancer Network lors d'une excision locale large sont donc basées sur l'épaisseur du mélanome [155]

Tableau 14 : les marges d'excision [156]

<u>L'épaisseur de la tumeur</u>	Les marges recommandées (cm)
In situ	0.5-1.0
<0.1 mm	1.0
>1.0-2.0 mm	1.0-2.0
>2.0 -4.0 mm	2.0
>4.0mm	2.0

Les facteurs influençant la détermination des marges de résection comprennent la pigmentation résiduelle ou des marges profondes positives lors de la biopsie initiale, mais les considérations esthétiques sont limitées. Comme mentionné précédemment, la marge maximale pour le mélanome est maintenant de 2 cm, ce qui réduit considérablement la morbidité de la résection selon les recommandations internationales . [155] [157]

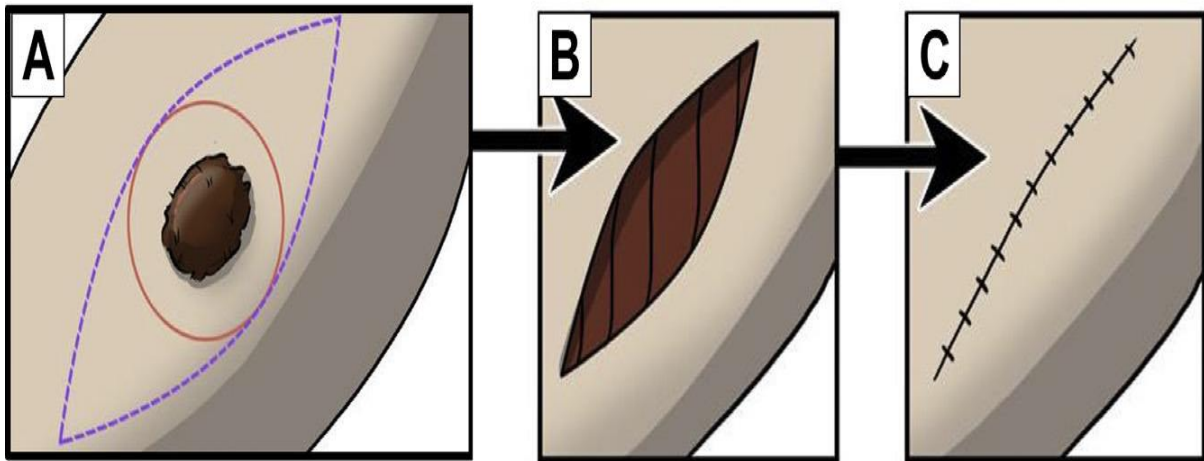


Figure 77 : une excision large du mélanome [156]

Une excision large est réalisée en mesurant la distance souhaitée par rapport aux bords de la tumeur (A). La peau et le tissu sous-cutané sont excisés jusqu'au niveau du fascia (B). Les bords de la plaie sont rapprochés, laissant une cicatrice linéaire (C).

Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à retirer la tumeur sans métastase ni récurrence. Cependant, **dans les cas métastatiques**, la survie des patients est beaucoup plus faible (15 % à 2 ans et 5 % à > 5 ans) [158].

La lymphadénectomie thérapeutique est indiquée chez tous les patients qui présentent des métastases ganglionnaires cliniquement évidentes et ne doivent pas être remplacés par une radiothérapie adjuvante ou une thérapie systémique, bien qu'ils puissent être utilisés comme traitements adjuvants [159] .

7.2.3.2 Chirurgie palliative :

Les patients présentant des métastases étendues a distance et/ou des métastases ganglionnaires importantes, attachées aux structures adjacentes ont un mauvais pronostic et peuvent bénéficier d'autres *chirurgies palliatives selon la localisation des métastases ,tel que ;*

- *la décompression du rachis en cas de douleur cervicale ou lombaire liés à une compression médullaire ..*
- *Une dérivation en cas d'hypertension intracrânienne (HTIC)*
- *Une sonde JJ en cas de urétéro hydronéphrose (UHN)*
- *talcage des plèvres en cas de pleurésies récidivantes puisque les métastases pleurales du mélanomes sont fréquentes*
- *en cas de fractures pathologiques on peut réaliser des ostéosynthèses .sinon des soins palliatifs, la radiothérapie palliative ou la thérapie systémique.*

La lymphadénectomie élective n'est pas pratiquée de manière systématique; elle a été remplacée par la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle.

En ce qui concerne la lymphadénectomie d'achèvement, il y a une controverse sur le rôle et l'efficacité de l'opération.

Il n'y a actuellement aucune preuve que la lymphadénectomie radicale améliore la survie des patients. [160] .

Actuellement, les directives du comité de l'American Society of Clinical Oncology-Society of Surgical Oncology (ASCO-SSO) pour la lymphadénectomie terminale concluent que tous les patients avec une biopsie positive du ganglion sentinelle et pour lesquels aucune lymphadénectomie ne doit être effectuée sur le patient ; un suivi strict est recommandée pour la détection précoce et le traitement de la récurrence ganglionnaire [160] .

Pour les métastases en transit qui peuvent être considérées comme des lésions peu nombreuses, petites et à récurrence lente, une résection avec des marges nettes , mais sans marges de sécurité supplémentaires, est recommandée .L'excision et la reconstruction extensives et répétitives doivent être évitées.

dans notre étude. nos patients ont bénéficié de plusieurs chirurgies palliatives ; 3 d'entre eux ont bénéficié d'une décompression de rachis, 2 patients ont eu un talcage pleural, avec une ostéosynthèse chez 1 seul patient qui avait une fracture pathologique.

7.2.4. soins de support

Quatre mesures de soutien sont essentielles lors de l'accompagnement et du traitement des patients atteints de cancer.

7.2.4.1 La prise en charge de la douleur :

La prise en charge de la douleur est une priorité quel que soit le type de cancer, son traitement ou le stade du parcours de soins. Grâce aux avancées médicales récentes, les solutions deviennent de plus en plus efficaces.

Plusieurs médicaments avec des puissances et des mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prévention ou la palliation, selon l'état du patient. De nouvelles techniques interventionnelles telles que la cimentoplastie, la radiofréquence et l'analgésie intrathécale qui délivrent finalement des analgésiques directement aux centres nerveux peuvent soulager radicalement la douleur tumorale.

Approches non médicamenteuses complémentaires pour le soulagement de la douleur, telles que l'hypnose et la neurostimulation

Des traitements percutanés et d'acupuncture sont également possibles.

7.2.4.2 La prise en charge diététique :

Anorexie, troubles du comportement alimentaire, troubles métaboliques ou digestifs... Le cancer et ses traitements peuvent également affecter les apports alimentaires et perturber l'état nutritionnel.

Risque : Perte de poids ou, au contraire, prise de poids qui altère la capacité du patient à combattre la maladie et à bien tolérer le traitement. La prise en charge nutritionnelle peut prévenir ou corriger ces situations. Tenir compte des besoins alimentaires, des apports alimentaires et des préférences de la personne malade. Des conseils sur le choix et la préparation des aliments peuvent aider les patients à mieux s'alimenter tout en conservant le plaisir de manger et à retrouver un bon état nutritionnel.

7.2.4.3 Le soutien psychologique :

Le cancer affecte le corps, mais il affecte également l'esprit. Il est vécu comme un choc par l'annonce et par sa prise en charge, les émotions associées et les changements de vie nécessitent des efforts d'adaptation considérables.

Anxiété, dépression, troubles de l'image corporelle, perte d'estime de soi peuvent survenir. Ces états psychologiques altèrent non seulement l'équilibre personnel, mais aussi nuire à leur santé lorsqu'ils réduisent leur adhésion au traitement et leur volonté de communiquer avec leurs proches. Travailler avec un thérapeute professionnel, comme un psychologue en oncologie, peut être bénéfique. Le soutien psychologique peut prendre plusieurs formes (conversations individuelles, conversations familiales, groupes de discussion) et faire appel à diverses techniques (psychothérapie, approches psychosomatiques).

7.2.4.4 La prise en charge familiale, sociale et professionnelle

Enfin, le cancer peut déstabiliser la vie familiale, sociale et professionnelle des personnes malades et de leurs proches. Par conséquent, un soutien social est fourni aux patients dès le début du traitement. Le rôle de l'assistante sociale est d'analyser la situation du patient et d'élaborer un plan d'action tout en coordonnant les acteurs impliqués dans l'accompagnement. Il est ainsi en mesure d'accompagner les malades et leurs familles dans les démarches liées à l'accès aux droits sociaux, aux assurances et aides financières, au retour ou au maintien dans l'emploi, aux aides à domicile. Il peut également soutenir les aidants familiaux et prévenir l'épuisement professionnel.

7.3. Indications :

Les directives du NCCN << National comprehensive national network >> version 2022 :

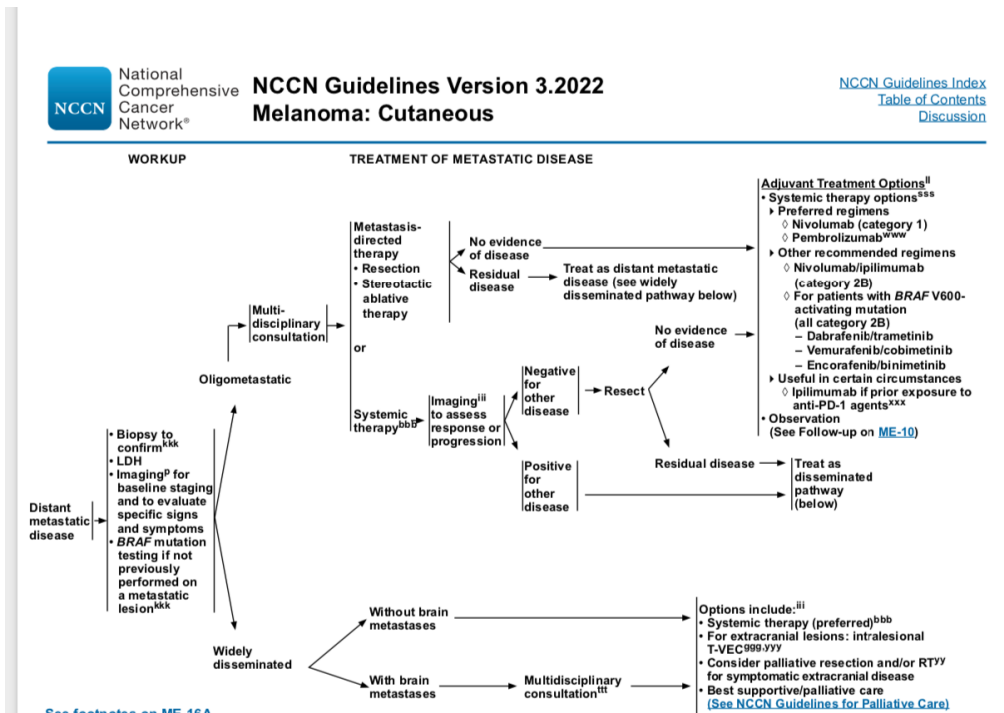


Figure 78 : indications du NCCN pour le traitement du mélanome métastatique

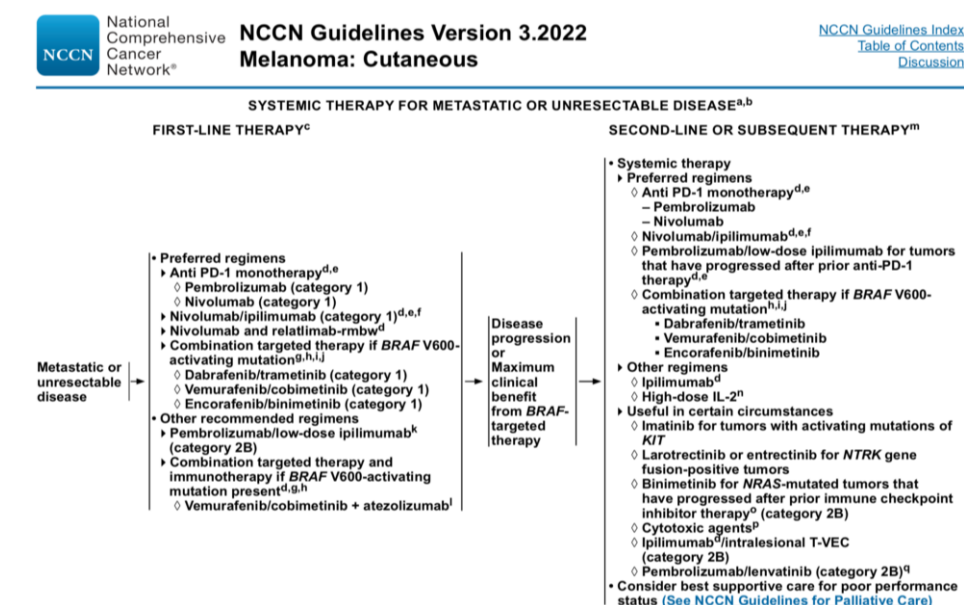


Figure 79 : les directives du NCCN pour le traitement du mélanome métastatique

CONCLUSION

Le mélanome cutané métastatique est potentiellement la forme la plus agressive des cancers de la peau et est à l'origine de 80 % de la mortalité par cancer de la peau.

Il est génétiquement hétérogène, avec des phénotypes et des génotypes distincts qui influencent de différentes manières son développement et sa réponse aux différents types de traitements . Il ne s'agit donc pas d'une maladie unique mais d'une combinaison de paramètres morphologiques, prolifératifs, structurels et génétiques. Il s'agit d'une condition médicale dont l'incidence a augmenté rapidement au cours des décennies.

Ses principaux facteurs prédisposant restent des caractéristiques physiques : peau et/ou yeux clairs, cheveux blonds ou roux, taches de rousseur, nombreuses taches de naissance, sensibilité au soleil. Les facteurs comportementaux et environnementaux sont définis par des antécédents d'exposition accrue au soleil qui le facteur de risque principal , également le bronzage ou les UV artificiels, et des antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau.

Ces dernières années ont été caractérisées par l'apparition de nouvelles molécules pour les formes métastatiques avec un bénéfice significatif pour la survie des patients.

Particulièrement les thérapies ciblées et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires qui ciblent le dysfonctionnement du système immunitaire, afin d'induire la destruction des cellules cancéreuses par.

Notamment le Pembrolizumab et le Nivolumab (des anti-PD-1), ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers, spécialement le mélanome avancé, pour lequel une régression tumorale et un contrôle durable du cancer à long terme sont possibles chez près de 50 % des patients, contre moins de 10 % auparavant.

L'inhibition combinée des points de contrôle anti-CTLA4 (également des ICI) et anti-PD-1 présente le taux de survie globale à 5 ans le plus élevé de toutes les thérapies dans le mélanome avancé, et présente une activité élevée dans les métastases cérébrales du mélanome.

Ce développement des ICI a bouleversé la prise en charge du mélanome avancé et du mélanome métastatique , transformant un diagnostic presque universellement fatal, sans aucune option thérapeutique efficace, en un diagnostic où une proportion substantielle de patients peut être guérie. Malgré ces progrès, deux tiers des mélanomes des patients progresseront après un

traitement par ICI et la moitié des patients atteints de mélanome avancé mourront de leur maladie..

La prise en charge du mélanome métastatique est donc en pleine mutation, marquée par des approches thérapeutiques innovantes. Néanmoins la mise à disposition de ces nouveaux traitements soulève auprès des professionnels de santé des interrogations quant à leur utilisation et place dans la stratégie thérapeutique.

RESUMES

RESUME

Titre : Nouveautés thérapeutiques dans le mélanome cutané métastatique : expérience du service d'oncologie médicale à l'HMIM V .

Auteur : BOUFETAMA Romaissaa .

Rapporteur : Pr. Tarik Mahfoud

Mots clés : mélanome cutané métastatique, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI), thérapies ciblées, chimiothérapie.

Introduction : Le mélanome métastatique est la forme la plus redoutable des cancers cutanés. Son traitement a connu un énorme progrès grâce à l'avènement des thérapies ciblées et des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Nous rapportons dans cette étude une série de cas traités dans notre service.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive avec une série de 25 patients de mélanomes métastatiques colligés au service d'oncologie médicale de l'HMIM V à Rabat s'étalant sur une durée de 4 ans de septembre 2018 à août 2022 .

Résultats : L'âge moyen des patients était de 57 ans (40-75) avec une prédominance masculine (16 cas). Le principal facteur de risque était l'exposition solaire (100% des cas). La majorité des patients étaient OMS 0-1 (16 cas). La localisation tumorale principale était le membre inférieur chez 10 patients (40%). 18 patients ont été traités en 1^{ère} ligne par Pembrolizumab, avec une réponse objective (RO) chez 7 patients (39%), une PFS médiane de 9 mois (3-24) et un taux de survie à 2 ans de 40%. 7 patients ont reçu une chimiothérapie en 1^{ère} ligne avec une RO chez 1 seul patient (14%), une PFS de 3 mois (2-6) et une SG de 9 mois (10-19). En 2^{ème} Ligne ; 4 patients ont reçu le Pembrolizumab avec une seule RO (25%) et 6 patients ont reçu la chimiothérapie sans aucune RO. Le Pembrolizumab avait un profil de tolérance meilleur par rapport à la chimiothérapie avec une asthénie grade 1-2 comme principale toxicité (27%).

Conclusion : Le Pembrolizumab s'affirme comme traitement standard des mélanomes métastatiques avec une meilleure efficacité et une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie.

Summary

Title: Therapeutic innovations in metastatic cutaneous melanoma: experience of the medical oncology department at the HMIM V .

Author: BOUFETAMA Romaissaa

Rapporteur : Pr. Tarik Mahfoud

Keywords: metastatic cutaneous melanoma, immune checkpoint inhibitors (IPCI), targeted therapies, chemotherapy.

Introduction: Metastatic melanoma is the most dangerous form of skin cancer. Its treatment has seen enormous progress thanks to the advent of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. We report in this study a series of cases treated in our department.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive study with a series of 25 metastatic melanoma patients collected in the medical oncology department of HMIM V in Rabat over a period of 4 years from September 2018 to August 2022.

Results: The mean age of the patients was 57 years (40-75) with a masculine predominance (16 cases). The main risk factor was sun exposure (100% of cases). The majority of patients were OMS 0-1 (16 cases). The main tumor location was the lower extremity in 10 patients (40%). 18 patients were treated in 1st line with Pembrolizumab, with an objective response (OR) in 7 patients (39%), a median PFS of 9 months (3-24) and a 2-year survival rate of 40%. 7 patients received chemotherapy in 1st line with an OR in only 1 patient (14%), a PFS of 3 months (2-6) and a OS of 9 months (10-19). In 2nd Line; 4 patients received Pembrolizumab with a single OR (25%) and 6 patients received chemotherapy without any OR. Pembrolizumab had a better tolerance profile compared to chemotherapy with asthenia grade 1-2 as the main toxicity (27%).

conclusion: Pembrolizumab has become a standard treatment for metastatic melanoma with better efficacy and less toxicity than chemotherapy.

ملخص

عنوان : المستجدات العلاجية في الورم الميلانيني الجلدي النقيلي: خبرة في قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري محمد الخامس الرباط.

مؤلف: بوفطامة رميساء

المشرف: طارق محفوظ

الكلمات الدالة: الورم الميلانيني الجلدي النقيلي ، مثبتات نقاط التفتيش المناعية (ICI) ، العلاجات المستهدفة ، العلاج الكيميائي.

مقدمة : الورم الميلانيني النقيلي هو أكثر أشكال سرطان الجلد ترويعا. لقد شهد علاجها تقدما هائلا بفضل ظهور العلاجات المستهدفة ومثبتات نقاط التفتيش المناعية. نبلغ في هذه الدراسة عن سلسلة من الحالات التي تم علاجها في قسمنا.

المواد والأساليب : هذه دراسة وصفية بأثر رجعي مع سلسلة من 25 مريضا مصابا بسرطان الجلد النقيلي تم جمعهم من قسم الأورام الطبية في HMIM V في الرباط على مدى 4 سنوات من سبتمبر 2018 إلى غشت 2022.

نتائج : كان متوسط عمر المرضى 57 سنة (40-75) مع غلبة الذكور (16 حالة). كان عامل الخطر الرئيسي هو التعرض لأشعة الشمس (100% من الحالات). كانت الحالة العامة لغالبيتهم المرضي حسب منظمة الصحة العالمية 0-1 (16 حالة). كان موقع الورم الرئيسي هو الطرف السفلي لدى 10 مرضى (40%). تم علاج 18 مريضا باستخدام بيمبروليزوماب في الدرجة الاولى ، مع استجابة موضوعية (OR) في 7 مرضى (39%) ، ومتوسط PFS من 9 أشهر (3-24) ومعدل بقاء لمدة عامين بنسبة 40%. تلقى 7 مرضى العلاج الكيميائي في الدرجة الاولى مع مريض واحد فقط (14%) ، PFS لمدة 3 أشهر (2-6) و SG لمدة 9 أشهر (10-19) في الدرجة الثانية ؛ تلقى 4 مرضى بيمبروليزوماب مع OR واحد (25%) وتلقى 6 مرضى العلاج الكيميائي دون أي OR.

خاتمة : أثبت بيمبروليزوماب نفسه كعلاج قياسي لورم الميلانوما النقيلي مع فعالية أفضل وأقل تسمم مقارنة بالعلاج الكيميائي.

REFERENCES

- [1] Taoufik D. Physiologie du système pigmentaire. Medix Cours Médecine En Ligne - Encycl Médicale 2020. <https://www.medixdz.com/cours/physiologie-systeme-pigmentaire.php> (accessed November 23, 2022).
- [2] Laurence Denat, Lionel Larue. «le mélanome malin cutané et le rôle de la protéine paradoxale Microphthalmia transcription factor». Developmental of Melanocytes, UMR146 CNRS, Institut Curie. John Libbey Eurotex 2007:81–92.
- [3] Borges AF. Relaxed skin tension lines (TSTL) versus other skin lines. Plast Reconstr Surg 1984;73:144-50.
- [4] EMC. le manuel du résident, chirurgie plastique réparatrice et esthétique . n.d.
- [5] Figure 5 : Schéma des quatre populations cellulaires composant... ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable_fig2_329207995 (accessed December 23, 2022).
- [6] Tout sur la peau. NAT STORY COSMÉTIQUES n.d. <https://natstory-cosmetiques.fr/tout-sur-la-peau/> (accessed December 23, 2022).
- [7] Dessin hypoderme n.d. http://graphiplume.free.fr/dessin_hypoderme.htm (accessed December 23, 2022).
- [8] Heath JW, Lowe J, Stevens A, Young B. Atlas d’histologie fonction- nelle de Wheater 2006.
- [9] Lin J.Y.and D.E.Fisher. «Melanocyte biology and skin pigmentation». Nature 2007: 843-850.
- [10] Luc. Mélanine : quelques bases n.d. <https://www.afriscitech.com/fr/blogs-fr/afroscientific/340-melanine-quelques-bases> (accessed December 23, 2022).
- [11] Moon H, Donahue LR, Choi E, Scumpia PO, Lowry WE, Grenier JK, et al. Melanocyte Stem Cell Activation and Translocation Initiate Cutaneous Melanoma in Response to UV Exposure. Cell Stem Cell 2017;21:665-678.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.09.001>.
- [12] mélanocyte/mélanocytes - [Biologie de la peau] n.d. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot100> (accessed December 23, 2022).

- [13] Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I. Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;1875–84.
- [14] assiette Q dans mon. Origine de la Couleur de la peau et Génétique : une énorme diversité de pigmentation en Afrique. *Quoi Dans Mon Assiette* 2017. <https://quoidansmonassiette.fr/origine-de-la-couleur-de-la-peau-et-genetique-une-enerme-diversite-de-pigmentation-en-afrique/> (accessed December 23, 2022).
- [15] Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Mol Basel Switz* 2020;25:1537. <https://doi.org/10.3390/molecules25071537>.
- [16] Yardman-Frank JM, Fisher DE. Skin pigmentation and its control: From ultraviolet radiation to stem cells. *Exp Dermatol* 2021;30:560–71. <https://doi.org/10.1111/exd.14260>.
- [17] Understanding M Clark, Stadification, Ferlay J, Med, Wolters, Williams, Wilkins. Sensibilisation à la maladie / Environnement du mélanome - ppt télécharger n.d. <https://slideplayer.fr/slide/3394932/> (accessed December 23, 2022).
- [18] Melanoma tumour progression (based on the Clark model) ... *GrepMed* 2018. <https://grepmed.com/images/3509/oncology-melanoma-pathophysiology-model-clark> (accessed December 23, 2022).
- [19] Loras A, Gil-Barrachina M, Marqués-Torrejón MÁ, Perez-Pastor G, Martinez-Cadenas C. UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma. *Life Basel Switz* 2022;12:1339. <https://doi.org/10.3390/life12091339>.
- [20] Castanet J, JP. Ortonne. Grain de beauté» n.d.:e 1-0620.
- [21]) Becuwe C, S Dalle, S Ronger, B Balme, L Thomas. Naevus pigmentaires». *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 2003:e 98-590-A-10.
- [22]) Guessous I, F. de Sousa, E. Melo, L Vermeulon, J P. Medema. Cellules souches cancéreuses et futures modalités thérapeutiques du cancer» 2011.

- [23] Cancer Genome Atlas Network. . Electronic address imo, cancer genome atlas. Genomic classification of cutaneous melanoma. 2015;Cell; 161 : 1681-96.
- [24] Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané: Des modèles rationalisés aux soins des patients. Médecine/Sciences 2018;34:407–16. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183405013>.
- [25] Allouche J, Bellon N, Saidani M, et al. In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells 2015.
- [26] Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma 2007.
- [27]. Larue L, Delmas V. The WNT/Beta-catenin pathway in melanoma 2006;11 : 733-42.
- [28] Bald T, Quast T, Landsberg J, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiotropism and metastasis in melanoma. Nature 2014;507 : 109-13.
- [29] Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK n.d. <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-theranostic/mecanismes-resistance-inhibiteurs-braf-mek> (accessed December 24, 2022).
- [30] Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Int J Oncol 2018;52:1071–80. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>.
- [31] Giblin A-V, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2007;32-40.
- [32] Ali Z, Yousaf N and Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. EJC Suppl 11 2013:81–91.
- [33] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C,, Rebello M, Parkin DM, Forman D and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136 2015: E359-E386.
- [34]. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR and Alaibac M: Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo 28: 2014:1005–11.
- [35] Institut National du Cancer (INCa), département dépistage/Haute autorité, de santé

- (HAS), service évaluation économique et santé publique/. Les facteurs de retard au diagnostic du mélanome cutané 2012.
- [36] Institute NC. SEER cancer stat facts. melanoma of the skin n.d.
 - [37] Australia C. Melanoma of the skin statistics. n.d.
 - [38] Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15- to 29-Year-Olds by Primary Site. *The Oncologist* 2006;11:590–601. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-590>.
 - [39] Guerbaoui M. «Le cancer au Maroc». *Épidémiologie descriptive*. Casablanca n.d.
 - [40] Clark WH Jr, Elder DE, Guerry DT, et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Patho* 1984.
 - [41]. Pennello G, Devesa S and Gail M. : Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 2000:9: 291-297.
 - [42] Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeney LA, Rampen FH, Ruiter DJ, and Verbeek AL. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 101 1993:252–5.
 - [43] White E, Kirkpatrick CS and Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington state. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 139 1994:857–68.
 - [44]. Elwood JM and Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer* 73 1997:198–203.
 - [45] Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M,, Aractingi S, Bachelez H, Cribier B, Joly P, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26 (Suppl 3) 2012:22–31.
 - [46] Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, and Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: A case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2010:1557–68.
 - [47] Wehner MR, Chren MM, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M,, Nead KT, Boscardin WJ

- and Linos E. : International prevalence of indoor tanning: A systematic review and meta-analysis . JAMA Dermatol 150 2014: 390-400.
- [48] JAMA Network. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma | Dermatology | JAMA Dermatology n.d.
- [49] Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *pdia* 2013:30-41.
- [50] Chérié-Challine L, Halna J-M, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. :4. n.d.
- [51] D'Mello S, Finlay G, Baguley B, Askarian-Amiri M. Signaling Pathways in Melanogenesis. *IJMS* n.d.
- [52] Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo* n.d.
- [53] Passeron T, Lim HW, Goh C-L, Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2021;35:1460–9. <https://doi.org/10.1111/jdv.17242>.
- [54] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *E* n.d.
- [55] Naevi - Troubles dermatologiques. Édition Prof Man MSD n.d. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances-et-l%C3%A9sions-vasculaires-cutan%C3%A9es,-b%C3%A9nignes/naevi> (accessed December 25, 2022).
- [56] Current Clinical Management and Future Therapeutics. Melanoma n.d.
- [57] Bonnetblanc Jean-Marie. «tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques- Mélanomes», *Annales de dermatologie et de vénéréologie* n.d.:A150-A157.
- [58] Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* n.d.

- [59] Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol* n.d.
- [60] Ab W. Skin anatomy, physiology, and pathophysiology. *Nurs Clin North Am* 1999;;34(4).
- [61] Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol* 2016;10:139–44. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>.
- [62] Soyer HP. Color atlas of melanocytic lesions of the skin. Berlin ; New York n.d.:333 p.
- [63] Gaudy Marqueste C, S Monestier, J.-J. Grob. «Mélanome» n.d.:98-595-A-10.
- [64] Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation 340AD.
- [65] Benarab S, Marcant P, Brissaud M, Sobaszek A, Nisse C, Mortier L. épérage de l'origine professionnelle des cancers cutanés par autoquestionnaire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2020;47(12):A248.
- [66] wetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* . n.d.
- [67] Bailly C, Fervers B, Negrier S. Mélanome cutané. John Libbey Eurotext; 1998.
- [68] Elder DE. Pathology of Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24:229–37. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.12.002>.
- [69] Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006;19:S34–40. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800508>.
- [70] Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells* 2021;10:2320. <https://doi.org/10.3390/cells10092320>.
- [71] Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med* 2012;10:85. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85>.
- [72] Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* 2019;20:1366–79. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>.

- [73] Guitera-Rovel P, Vestergaard M-E. Les outils diagnostiques du mélanome cutané. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008;135:828–34. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2008.10.002>.
- [74] Figure 7. Règle de l'ABCDE. Image récapitulative des cinq éléments... ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/figure/Regle-de-l-ABCDE-Image-recapitulative-des-cinq-elements-cliniques-permettant_fig4_281047345 (accessed December 26, 2022).
- [75] Weinstock MA, Risica PM, Martin RA, Rakowski W, Dube C, Berwick M, et al. . Melanoma early detection with thorough skin self-examination: the “Check It Out” randomized trial n.d.:517—24.
- [76] Thomas L. Diagnostic du mélanome cutané n.d.:2.
- [77] Ilyas M, Costello CM, Zhang N, Sharma A. The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1088–95. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.152>.
- [78] Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. . Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. n.d.
- [79] Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M,, et al. Dermoscopy improves the accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer n.d.:24:1877—82.
- [80] Dummer W, Doehnel KA, Remy W. Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma. n.d.
- [81] Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy n.d.;;3:159—65.
- [82] Westerhoff K, McCarthy W, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. n.d.:143:1016—20.
- [83] Thomas L. Faut- il acheter un dermatoscope ?*Ann Dermatol Venereol* 1996;123: 520-524.
- [84] Lallas A, Paschou E, Manoli S-M, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, et al. Dermatoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. *Ital J Dermatol*

- Venereol 2021;156:274–88. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06784-X>.
- [85] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472–92. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>.
- [86] Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing Incidence of Melanoma Among Young Adults: An Epidemiological Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2012;87:328–34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.010>.
- [87] Mir M, Chan CS, Khan F, Krishnan B, Orengo I, Rosen T. The rate of melanoma transection with various biopsy techniques and the influence of tumor transection on patient survival. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:452–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.005>.
- [88]. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, et al. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: Systematic review and meta-analysis. n.d.
- [89] Marie-Sophie Gautier. «Tumeurs cutanées avec lésions précancéreuses»; *Encycl Méd Chir AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0724, 2003:8p.
- [90] Rigel, D.S., R.J. Friedman, A.W. Kopf, and D. Polsky. ABCDE-an evolving concept in the early detection of melanoma 2005.
- [91] Luttrell, M.J., R. Hofmann-Wellenhof, R. Fink-Puches, and H.P. Soyer. The AC Rule for melanoma: a simpler tool for the wider community». *J Am Acad Dermatol* 2011.
- [92] Cricks B, Roujeau JC. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Nævus. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002;129:2S149-2S152.
- [93] Marie-Pierre Di Cesare, Agnès Antunes, François Truchetet. Mélanome; *Encycl Méd chir* 2000:98-595-A-10, 15p.
- [94] Castanet Jérôme, JP. Ortonne. «Lésions pigmentées». *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* n.d.:5p.
- [95] Frédérique-Anne Le Gal, Laurence Toutous-Trellu, Gurkan Kaya et Denis Salomon.

- Lentigo maligna: un mélanome particulier n.d.:7: 765-71.
- [96] Marie-Françoise Avril. Aspects cliniques du mélanome cutané» Département de médecine adulte, institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex n.d.
- [97] Diagnosis of Primary Melanoma. Cutan. Melanoma, Elsevier; 2017, p. 27–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804000-3.00003-X>.
- [98] Ross MI, Stern J. Mucosal melanoma. In: Balch CM, Houghton AN,, Sober AJ, Soong SJ. Cutaneous melanoma. St Louis: Quality Medical Publishing n.d.:8. p. 195-206.
- [99] Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal Melanomas: A Case-Based Review of the Literature. The Oncologist 2010;15:772–81. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0067>.
- [100] Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. Arch Dermatol n.d.:133:363-71.
- [101] Fraitag S. Melanocytic nevi in children. Ann Pathol n.d.:24:587-604.
- [102] Kératose séborrhéique - Troubles dermatologiques. Édition Prof Man MSD n.d. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances-et-l%C3%A9sions-vasculaires-cutan%C3%A9es,-b%C3%A9nignes/k%C3%A9ratose-s%C3%A9borrh%C3%A9ique> (accessed December 28, 2022).
- [103] - DERMATOLOGIE histiocytofibrome dermatofibroma dermoscopy - n.d. <http://dermatologie.free.fr/cas47rep.htm> (accessed December 28, 2022).
- [104] Sedki N, Fejjal N, Benzirar A, Bouarhroum A, Bensaid Y. L'angiomatose veineuse disséminée de Bean. Sang Thromb Vaiss 2004;16:501–2.
- [105] Dissemmond J, Grabbe S. Basal cell carcinoma - An overview. DMW - Dtsch Med Wochenschr 2004;129:2255–60. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831875>.
- [106] Kang S, Barnhill RL, Mihm Jr. MC, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. Cancer. 1992;70:1911-6.
- [107] Dupas B, Hindié E. Apport des techniques d'imagerie dans la prise en charge des patients atteints de mélanome n.d.

- [108] Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–6 [ex 5] n.d.:11:1751-6 [ex 5].
- [109] Morton DL. Current management of malignant melanoma. *Ann surg* n.d.:212:123-4 [ex 40].
- [110] Doting EH, de Vries M, Plukker JThM, Jager PL, Post WJ, Suurmeijer AJH, et al. Does sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma alter disease outcome? *J Surg Oncol* 2006;93:564–70. <https://doi.org/10.1002/jso.20554>.
- [111] Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012 2012:255:128-33 [ex20].
- [112] Stoffels I, Dissemmond J, Poeppel T, et al. Advantages of preoperative ultrasound in conjunction with lymphoscintigraphy in detecting malignant melanoma metastases in sentinel lymph nodes: a retrospective analysis in 221 patients with malignant melanoma AJCC stages I and II. *J Eur Acad Dermatol Veneorol* 2012;26:79-85 [ex 26].
- [113] Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for 106 Head and Neck Lesions: Contrasts Between Oral Cavity and Cutaneous Malignancy - Civantos - 2006 - The Laryngoscope - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/01.mlg.0000200750.74249.79> (accessed November 28, 2022).
- [114] Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril M-F, 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 MO Texte court. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2005;132:79–85. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79609-5](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79609-5).
- [115] Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph 2 node biopsy. *Ann Surg Oncol* n.d.
- [116] Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? 3 n.d.
- [117] Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to

- computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 4 million Australians. n.d.
- [118] Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. n.d.
- [119] Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. Melanoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, éditeurs. *Abeloff's Clinical Oncology* 2020.
- [120] Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2022;170:236–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.008>.
- [121] Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Republication de : Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Bulletin du Cancer*; 2019;106(6):560-73.
- [122] Scolyer RA, Busam KJ. 32 - Prognosis, Staging, and Reporting of Melanomas. In: Busam KJ, Gerami P, Scolyer RA, editors. *Pathol. Melanocytic Tumors*, Philadelphia: Elsevier; 2019, p. 386–96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37457-6.00032-8>.
- [123] Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *European Journal of Cancer*. 2020;126:141-58.
- [124] Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of Melanoma. *Surgical Clinics of North America* 2020;100(1):43-59.
- [125] Stades de Mélanome – Melanome France n.d. <http://melanomefrance.com/tous-sur-le-melanome/stades-de-melanome/> (accessed November 28, 2022).
- [126] Sgouros D, Lallas A, Kittler H, Zarras A, Kyrgidis A, Papageorgiou C, et al. Dermatoscopic features of thin (≤ 2 mm Breslow thickness) vs. thick (> 2 mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumours: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.

2022;34(11):2541-7.

- [127] Argenziano G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Kyrgidis A, Ferrara G, editors. Chapter 3 - Diagnosis of Primary Melanoma. *Cutan. Melanoma*, Academic Press; 2017, p. 27–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804000-3.00003-X>.
- [128] Carlouz V, Faivre C, Balme B, Joosten H, Pradier T, Skowron F. Mélanome avec métastases cutanées zostérimorphes. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2018;145:113–5. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.10.015>.
- [129] Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradelo S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Medicine*. n.d.;8(9):4235-44.
- [130] El Sharouni M-A, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Enactment for Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1 mai 2019; 2019;26(5):1494-502.
- [131] mme thomas. Nivolumab: une avancée majeure en immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané métastatique. faculté de pharmacie aix marseille université 2017.
- [132] Wada-Ohno M, Ito T, Furue M. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:63. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0666-x>.
- [133] Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. n.d.
- [134] Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, Skyttä T, Tiainen L, Vuoristo M-S, et al. Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncologica* n.d.
- [135] Giannopoulou C, Sideris E, Wade R, Moe-Byrne T, Eastwood A, McKenna C. Ipilimumab for Previously Untreated Unresectable Malignant Melanoma: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics*. n.d.
- [136] Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev*

- [137] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
- [138] Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. n.d.
- [139] Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464:427–30. <https://doi.org/10.1038/nature08902>.
- [140] Savoia P, Fava P, Casoni F, Cremona O. Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. *Int J Mol Sci* 2019;20:1483. <https://doi.org/10.3390/ijms20061483>.
- [141] Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *The Lancet* 2021;398:1002–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01206-X).
- [142] Wieder T, Eigentler T, Brenner E, Röcken M. Immune checkpoint blockade therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1403–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.042>.
- [143] Conway JR, Kofman E, Mo SS, Elmarakeby H, Van Allen E. Genomics of response to immune checkpoint therapies for cancer: implications for precision medicine. *Genome Med* 2018;10:93. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0605-7>.
- [144] Genomics of response to immune checkpoint therapies for cancer: implications for precision medicine | Genome Medicine | Full Text n.d. <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-018-0605-7> (accessed February 12, 2023).
- [145] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. n.d.
- [146] Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, Ali U, Kubiak M, Bansal P, et al. Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors.

Advances in Therapy. n.d.

- [147] Mateus C, Libenciuc C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. Bulletin du Cancer. n.d.
- [148] Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma | NEJM n.d. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1503093> (accessed February 12, 2023).
- [149] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015;372:320–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- [150] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1345–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
- [151] Sullivan RJ, Hamid O, Gonzalez R, Infante JR, Patel MR, Hodi FS, et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. Nat Med 2019;25:929–35. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0474-7>.
- [152] Pavlick A, Blazquez AB, Meseck M, Lattanzi M, Ott PA, Marron TU, et al. Combined Vaccination with NY-ESO-1 Protein, Poly-ICLC, and Montanide Improves Humoral and Cellular Immune Responses in Patients with High-Risk Melanoma. Cancer Immunol Res. n.d.
- [153] Dequidt L, Darrigade A-S, Gerard E, Prey S, Dutriaux C. Potentialisation des effets de la radiothérapie par l’immunothérapie dans le mélanome avec métastases cutanées loco-régionales. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie n.d.
- [154] Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. «Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma». Cochrane Database Syst Rev ; 2009;(4): CD004835.
- [155] Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:367–402. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0018>.
- [156] Sondak VK, Gibney GT. Surgical Management of Melanoma. Hematol Oncol Clin North

- Am 2014;28:455–70. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.02.009>.
- [157] Beylot-Barry Marie. «Marges d'exérèse carcinologique en chirurgie dermatologique». (Article 98-990-A-20). n.d.:8(2):1-8.
- [158] Mouawad R., M. Sebert, J. Michels, J. Bloch, J.P. Spano, and D. Khayat. «Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies». *Crit Rev Oncol Hematol* 2010. 2010.
- [159] Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589–97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70138-9).
- [160] Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran, A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30:2912---8.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 101

المستجدات العلاجية في الورم الميلانيني الجلدي النقيلي: خبرة في قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري محمد الخامس الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيدة بوفطامة رميساء

المزودة في : 31 مارس 1997 بالدار البيضاء

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الورم الميلانيني الجلدي النقيلي، مثبطات نقاط التفتيش المناعية (ICI) ، العلاجات المستهدفة، العلاج الكيميائي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد طنز رشيد

أستاذ في طب الأورام

مشرف

السيد محفوظ طارق

أستاذ في طب الأورام

عضو

السيدة علوي سليمان خولة

أستاذ في طب الأورام

عضو

السيد لحكيم محمد

أستاذ في الأشعة

عضو

السيد بازين أمين

أستاذ في علاج الأورام و العلاج الإشعاعي