



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



ANNEE : 2018

THESE N° :370

LE MÉLANOME CUTANÉ ÉTUDE ANATOMOCLINIQUE DE 27 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle BENAHMED Jihane

Née le 20 Décembre 1993 à Rabat

Pour L'obtention du diplôme de
Docteur En Médecine

Mot clés : mélanome, étude anatomopathologique, pronostic, indice de Breslow.

Membres du jury :

Mr B. HASSAM

Professeur de Dermatologie

PRESIDENT

Mme K. ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

Mme Z. BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr A. JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم

"وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ

أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا

قَلِيلًا"

صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
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
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur 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*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUGHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOULE Yamina

Pr. MABROUK Hfid*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid *

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pr. RHOU Hakima

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. AZIZ Noureddine*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophthalmologie

Radiologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *

Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

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

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation Directeur ERSSM
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaïb*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

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

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

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 Lamy

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phthisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq *

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama *

Pr. CHEMSI Mohamed *

Pr. DAMI Abdellah *

Pr. DARBI Abdellatif *

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser *

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir *

Pr. NAZIH Mouna *

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. MEHSSANI Jamal *

Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Cardiologie

* Enseignants Militaires

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.BENNANA Ahmed*

Pr.BENSCHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr.BOUTARBOUCH Mahjoub

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.EL FATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLouFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *

Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *

Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *

Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SABRY Mohamed*

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynecologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynecologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ElArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

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

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	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. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à ...

Je dédie ce travail à ma chère mère,

À la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

À une personne qui m'a tant donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

À mon très cher père,

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse dieu, le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie.



À mon cher frère YASSINE,

*Malgré la distance, je te remercie pour ton soutien et tous tes efforts qui
ont contribué à mon épanouissement.*

*Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments de fraternité et
d'amour.*

À mes grands parents,

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

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

À toute ma famille,

À tous mes amis,

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



Remerciements



A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur HASSAM Badredine

*Professeur d'enseignement supérieur en Dermatologie au CHU IBN
SINA de Rabat*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse. Votre culture scientifique, votre
compétence, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent
une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon
profond respect.*



À Notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur ZNATI kaoutar

Professeur d'enseignement supérieur en anatomie pathologique au CHU

IBN SINA de Rabat

Je suis particulièrement touchée par la confiance que vous avez placée en moi, en me confiant ce travail et je vous remercie énormément de m'avoir encadré. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Pour votre amabilité, votre gentillesse et votre compétence, veuillez accepter mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.



A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur JAHID Ahmed
Professeur d'Anatomie pathologique

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

Vos qualités scientifiques et humaines exigent respect et admiration.

*Veillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'expression de notre
estime et de notre considération.*



*A notre Maître et Juge de thèse
Madame BERNOUSSI Zakia
Professeur d'Anatomie pathologique*

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

*Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles*

*Veillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'expression de notre
respect et considération.*



LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des cas par tranche d'âge	15
Figure 2: répartition des cas selon le sexe.....	15
Figure 3: répartition des cas selon le phototype.....	16
Figure 4: répartition des cas selon la profession	17
Figure 5: répartition des cas selon l'origine géographique	18
Figure 6: répartition des cas selon la topographie de la tumeur.....	19
Figure 7: répartition des cas selon la taille de la tumeur.....	20
Figure 8: Aspect clinique des lésions	21
Figure 9: répartition des cas selon le type histologique	22
Figure 10: répartition des cas selon le niveau de Clark.....	23
Figure 11: répartition des métastases dans notre série	26
Figure 12: répartition des cas selon le stade tumoral	27
Figure 13: Evolution des patients de notre série	29
Figure 14: Coupe histologique de la peau.....	39
Figure 15: voies de la carcinogenèse impliquées dans le mélanome [22].	43
Figure 16: taux d'incidence standardisé du mélanome cutané à l'échelle mondiale [24].	44
Figure 17: Règle ABCDE du mélanome[53].	54
Figure 18: Aspect clinique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau plantaire(1) et au niveau unguéal (2) : [59 ; 60]	55
Figure 19: Aspect clinique et dermatoscopique du mélanome de type SSM [61]	56
Figure 20: Aspect clinique et dermatoscopique d'un mélanome nodulaire [61].	57
Figure 21: Aspect clinique d'un mélanome de Dubreuilh[63].....	58
Figure 22: mélanome en phase de croissance horizontale (gauche) et verticale (droit) [71]...	62
Figure 23: étude immunohistochimique montrant la positivité pour les marqueurs HMB45 (1) et Melan A (2) (laboratoire d'anatomie pathologique IBN SINA Rabat).....	63
Figure 24: Aspect anatomo-pathologique d'un mélanome acro-lentigineux en phase d'extension horizontale (1) et verticale (2) (laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)	65
Figure 25: Aspect anatomo-pathologique d'un mélanome de type SSM [60]	67
Figure 26: Coupe histologique vue au faible grossissement d'un mélanome nodulaire(laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)	68
Figure 27: Coupe histologique vue à plus fort grossissement d'un mélanome nodulaire (laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)	68
Figure 28: Aspect anatomo-pathologique de mélanome de Dubreuilh: colonisation d'un follicule pileux et des annexes sébacées et de la jonction par de nombreux mélanocytes atypiques [63]......	69
Figure 29: Aspect anatomo-clinique d'un mélanome naevoïde[78]	70
Figure 30: hyperplasie mélanocytaire banale[78].	73
Figure 31: Aspect clinique et histologique d'un nævus bleu [78].....	74
Figure 32: Histocytome mimant un mélanome achromique [78].....	75
Figure 33: Traitement systémique de 1ère, 2ème et 3ème ligne des mélanomes cutanés métastatiques non résécables (stade III inopérable et stade IV) hors métastase cérébrale [101].	90

Figure 34: Traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stade III inopérable et stade IV) [101].....	91
Figure 35: Indice de breslow: épaisseur en mm mesurée de la cellule la plus haute située à la plus profonde [109].	95
Figure 36: schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark et Mihm [112].....	97
Figure 37: Taux de survie du mélanome cutané selon le stade tumoral[119].....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: répartition de la topographie de la tumeur dans notre série	19
Tableau 2: résultats de l'étude immunohistochimique dans notre série.....	24
Tableau 3: répartition des cas selon le stade	26
Tableau 4: Corrélation entre le type histologique et l'indice de Breslow	30
Tableau 5: Corrélation entre la taille clinique et l'indice de Breslow.....	31
Tableau 6: corrélation entre le type histologique et le développement des métastases	32
Tableau 7: Corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :	32
Tableau 8: Évolution des patients selon la localisation, le type histologique, les métastases et le type du traitement.	33
.Tableau 9: répartition des cas de mélanome en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature.	46
Tableau 10: La répartition de l'âge selon les différentes séries.	46
Tableau 11: topographie du mélanome cutané chez la population blanche et noire africaine en Afrique du Sud:[33]	47
Tableau 12: répartition de la topographie du mélanome selon différentes séries	48
Tableau 13: Classification de la peau selon Fitzpatrick[37]	49
Tableau 14: Facteurs de risques et risque relatif de développement d'un mélanome[38]	50
Tableau 15: Positivité des marqueurs immunohistochimiques PS100, HMB45 et Melan A selon les séries	63
Tableau 16: répartition des types anatomo-cliniques du mélanome cutané selon les séries....	65
Tableau 17: répartition des stades tumoraux selon les séries	83
Tableau 18: Suivi des patients selon le stade du mélanome	92
Tableau 19: répartition des métastases liées au mélanome selon les séries	93
Tableau 20: taux de mortalité lié au mélanome en fonction du sexe et de la tranche d'âge au Royaume Uni [106].....	94
Tableau 21: taux de survie en % des mélanomes cutanés en fonction de l'épaisseur tumorale (Breslow en mm)[106]	96
Tableau 22: Les principaux facteurs pronostics des mélanomes cutanés selon différentes séries:.....	99

LISTE DES ABREVIATIONS :

HMB45 : Marqueur Mélanique

PS100 : Protéine S100

MelanA : Marqueur Mélanique

TDM CTAP : scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

TEP : Tomographie par émission de positons

FDG2- Fluoro- 2- Desoxy- D- Glucose marqué au fluor 18

CDKN2A cyclin- dependent kinase inhibitor 2A

CDK4 :cyclin- dependent kinase 4

CDK6: cyclin- dependent kinase 6

RB: RetinoBlastoma

MAPK: Mitogen- activated protein kinases

RAS: *Rat sarcoma*

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

MEK: *Mitogen/extracellular signal-regulated kinase*

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PTEN:Phosphatase and TENsin homolog

C-KIT:proto- oncogene tyrosine-protein kinase

MC1R: Melanocortin 1 Receptor

POT1: Protection of Telomeres 1

BAP1:BRCA1-associated protein 1

IARC: international for research on cancer

ASCO :société américaine d'oncologie clinique

SSM :Mélanome superficiel extensif ou SSM

IL 2 :Interleukine 2

CTLA-4 :cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

PD1 :programmed death 1

RCP :réunion en concertation pluridisciplinaire

MIA :melanoma inhibitory activity

LDH: Lactate Déshydrogénase

TIL : lymphocytes T intra-tumoraux

AJCC : American Joint Committee on Cancer

Table des matières

INTRODUCTION:	1
MATERIELS ET METHODES	3
I/ Matériels:	4
1-Description de l'étude:	4
2-Critères d'inclusion et d'exclusion:	4
3-Recueil des données :.....	4
II/ Méthodes :	8
1- Macroscopie:	8
2- Microscopie :	8
3- Immunohistochimie :	10
a- PS100:	12
b-HMB45:	12
c-Melan-A:	13
d-La vimentine:	13
e- Ki67:.....	13
RESULTATS	14
I-Étude descriptive:	15
1-Paramètres épidémiologiques	15
a-Âge:	15
b- Le sexe:	15
c-Phototype:	16
d-Profession:.....	16
e-Origine géographique:.....	17
2-Paramètres cliniques:	18
a-Antécédents:	18
b-Délai de consultation:	18
c-Siège:.....	19
d-Taille:	19
e-Nombre de lésions :.....	20
f-Aspect clinique:	20
3-Paramètres anatomo-pathologiques :	21
a-Type histologique :.....	21
b-Facteurs histo-pronostiques:	22
c-Marges d'exérèse:	23
d-Etude immunohistochimique:	23
4-Bilan d'extension	24
a-Clinique :	24
b- Bilan paraclinique:	24
c- Bilan des métastases :.....	25
d-Classification TNM (édition 2017) :.....	26
5- Traitement:	27

a-Traitement chirurgical:.....	27
b-Traitement adjuvant:	28
c-Traitement palliatif:.....	28
6- Évolution:.....	28
II-Étude analytique:.....	30
1-Corrélation entre le type histologique et l'indice de Breslow:	30
2. Corrélacion entre la taille clinique et l'indice de Breslow:.....	30
3. Corrélacion entre le type histologique et le développement des métastases:	31
4-Corrélacion entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :.....	32
5. Evolution des patients selon la localisation, le type histologique, les métastases et le type de traitement :	33
DISCUSSION:.....	35
I/Définition:.....	36
II/ Historique [6]:	36
III/ Rappel histologique [7]:	37
1- L'épiderme.....	37
a- Les kératinocytes.....	37
b-Les mélanocytes.....	37
c-Les cellules de Langerhans	38
d-Les cellules de Merkel :	38
2-Le derme	38
3-L'hypoderme.....	38
4- Les annexes cutanées :	38
IV/ Voies de la carcinogénÈse impliquÉes dans le mélanome :	40
1- Voie CDKN2A/ p16 et p14/ARF.....	40
2-La voie des MAPK:	40
3-Voie PI3K/AKR :.....	41
4-Voie C-KIT :	41
5-Autres gènes impliqués dans le mélanome	42
a - Gène CDK4:.....	42
b- Gène MC1R:	42
c- Gène POT1:.....	42
d- Gène BAP1:	43
V/ Épidémiologie:	44
1-Données statistiques:.....	44
a-Fréquence:	44
b- Répartition selon le sexe :	45
c- Répartition selon l'âge:	46
d- Topographie:	47
2/Facteurs de risque :.....	48
a- Facteurs environnementaux:	48
b-Facteurs individuels:	49

V-Étude clinique:	53
1-Diagnostic clinique:	53
a-Méthode ABCDE :	53
b-Méthode Glasgow :	54
c-Méthode cognitive visuelle :	54
d-Dermatoscopie :	54
2-Aspects cliniques :	55
a- Le mélanome acro-lentigineux :	55
b- Le mélanome de type SSM:	56
c- Le mélanome nodulaire :	56
d- Mélanome de Dubreuilh:	57
e-Autres formes de mélanome:	58
VI- Etude anatomo-pathologique du mélanome:	59
1- Moyens d'étude :	59
a-Techniques de prélèvements :	59
b-Etude macroscopique :	59
c-Examen histologique:	60
d-Etude immunohistochimique :	62
2-Classification anatomo-pathologique:	64
a- Mélanome acro-lentigineux :	64
b- Mélanome de type SSM :	66
c-Mélanome nodulaire :	67
d- Mélanome de Dubreuilh:	69
e- Formes particulières des mélanomes :	70
3-Diagnostic différentiel:	71
a- Tumeurs mélanocytaires bénignes : Nævus	71
b- Lésions non mélaniques:	75
VII-Bilan d'extension:	77
1- Clinique:	77
2- Paraclinique:	77
a-Échographie abdominale :	77
b- L'échographie des aires ganglionnaires :	77
c- La TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne :	78
d- Place de la tomographie par émission de positons(TEP au ¹⁸ FDG) :	78
e- Place de l'IRM:	79
3-Classification:	79
a-Classification TNM des mélanomes cutanés (AJCC 2017)[89]	80
b- Classification en stades pronostiques	82
4- Indications des examens complémentaires:	83
VIII- Traitement:	84
1-Traitement du mélanome du stade I à III:	84
a-Exérèse chirurgicale:	84
b-Recherche du ganglion sentinelle :	85

c-Curage ganglionnaire :	86
d-Traitement adjuvant:	86
2-Traitement du mélanome du stade III inopérable et IV :	87
a-Traitement médical :	87
b-Chirurgie:	88
c-Chimiothérapie:	88
d-Radiothérapie :	89
e-Stratégie thérapeutique :	89
3- Suivi :	92
X-Evolution et pronostic:	92
1-Evolution:	92
2-Facteurs pronostiques:	94
a-Facteurs cliniques:	94
b-Facteurs histologiques:	95
c-Facteurs biologiques:	102
XI – Prévention:	103
1-Prévention primaire:	103
2- Prévention secondaire:	104
CONCLUSION:	105
RÉFÉRENCES :	110



INTRODUCTION:



Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes, cellules localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme au sein des kératinocytes et dont la fonction principale est la synthèse de la mélanine. Il est souvent localisé au niveau cutané mais peut aussi se développer au niveau des muqueuses.

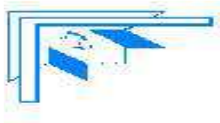
Le mélanome cutané représente 5% de l'ensemble des cancers cutanés et est responsable de 70% des décès liés à ce type de cancer [1]. Il pose aujourd'hui un problème de santé publique notamment chez la population caucasienne en raison de son incidence en forte augmentation.

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

Son diagnostic repose sur l'examen anatomo-pathologique qui confirme la nature mélanocytaire de la tumeur et détermine les facteurs histo-pronostiques : épaisseur de la tumeur (indice de Breslow) et degré d'invasion (classification de Clark), nécessaires afin de dicter la prise en charge thérapeutique.

Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées et d'immunothérapie a modifié le paysage thérapeutique mais sans changer fondamentalement le pronostic.

L'objectif de notre travail est de déterminer les différents aspects épidémiologiques, anatomocliniques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques des mélanomes cutanés, à travers une étude rétrospective portant sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU IBN SINA de Rabat sur une période de 12 ans allant de 2006 à 2018.



MATERIELS ET MÉTHODES



I/ MATÉRIELS:

1-Description de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 27 cas de mélanome cutané diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat sur une période de douze ans comprise entre 2006 et 2018.

2-Critères d'inclusion et d'exclusion:

Ont été inclus dans cette étude :

Les patients avec un mélanome cutané confirmé par une étude anatomo-pathologique documentée, vu et traité au service de dermatologie ou de chirurgie plastique au CHU IBN SINA de Rabat et dont les dossiers sont exploitables.

Ont été exclus de l'étude:

- Les mélanomes muqueux.
- Les dossiers inexploitables par manque d'informations.
- Le mélanome qui survient sur une génodermatose comme par exemple : xeroderma pigmentosum.

3-Recueil des données :

L'ensemble des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives a été recueilli à partir :

- Des comptes rendus histopathologiques du service d'anatomie pathologique du CHU IBN SINA.
- Des fiches de référence adressées avec les prélèvements.
- Des dossiers d'hospitalisation au service de dermatologie et de chirurgie plastique du CHU IBN SINA.
- Une fiche d'exploitation a été mise au point et dûment remplie. Les renseignements suivants ont été relevés pour chaque patient :

3-1. Épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique et profession.

3-2. Cliniques: antécédents personnels et familiaux, délai entre la date d'apparition de la lésion et la consultation, topographie, nombre, taille, aspect clinique de la tumeur.

3-3. Histologiques :

Présence d'une prolifération intra-épidermique et/ou intra-dermique et sa nature, type cellulaire, nombre de mitoses, présence d'une composante nodulaire, phase d'extension, présence d'ulcération, de régression, d'engainement péri nerveux, et d'extension vasculaire.

Par ailleurs, on a précisé le type histologique de la tumeur, l'Indice de Breslow, le niveau de Clark, l'état des limites d'exérèse, et les résultats de l'immuno-marquage à la PS100, à la Melan A et à HMB45.

3-4. Thérapeutiques: chirurgie, curage ganglionnaire, chimiothérapie.

3-5. Évolutifs : bonne évolution, récurrence, décès, perdu de vue.

La fiche d'exploitation utilisée est la suivante :

FICHE D'EXPLOITATION

- Nom et prénom
- Sexe et âge :
- Origine géographique :
- Profession :
- Antécédents personnels : - Exposition solaire : - Phototype : -I - II - III - IV -V - VI
- Antécédents familiaux :
- Durée d'évolution

EXAMEN CLINIQUE :

- Examen clinique local :

Nombre des lésions.....Siège.....taille (cm).....morphologie.....,
limites..... couleur....., présence d'ulcération

De novo ☐ ou sur Nævus ☐

- Examen clinique général :

Adénopathies ☐, localisations secondaires cutanées ☐, Hépatomégalie☐ Splénomégalie ☐

DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

– Sur biopsie simple ☐ ou biopsie exérèse ☐

- Composante latérale
- Composante verticale.....
- Type anatomo-pathologique.....
- Nombre mitoses :
- Ulcération

- Pigmentation
- Engainement péri nerveux.....
- Extension vers vaisseaux.....
- Type histologique :
- Niveau d'invasion : Indice de Breslow : Niveau de Clark :..... ..
- Limites d'exérèses : saines ou tumorales.....
- Immunohistochimie : PS100..... HMB45..... Melan A....., index Ki67.....

BILAN D'EXTENSION :

- Bilan d'extension local :

Clinique.....

Échographie des aires ganglionnaires.....

- Bilan d'extension général :

Radiographie thoracique.....

Échographie abdominale

TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale

Tomographie par émission de positons :

Stade :

TRAITEMENT :

Exérèse chirurgicale et marges d'exérèse

Ganglion sentinelle Curage ganglionnaire :

Chimiothérapie

EVOLUTION : ☐récidive, ☐Bonne évolution, ☐ Décès, ☐Patient perdu de vue

II/ MÉTHODES :

1- Macroscopie:

Les prélèvements correspondent à deux biopsies et 25 pièces d'exérèse.

Dans la mesure du possible, la pièce opératoire doit parvenir rapidement, fraîche et intacte, au pathologiste. Le chirurgien s'abstiendra de toute incision dans la pièce. Celle-ci doit être orientée et les différents plans anatomiques repérés. Un schéma de la pièce annoté par le chirurgien est utile. Les limites d'exérèse sont repérées en badigeonnant le pourtour de la pièce d'encre de chine ou de bleu de méthylène.

La pièce doit être pesée et mesurée selon ses trois dimensions en notant plus particulièrement son plus grand diamètre. Il peut être utile de réaliser une photographie ou un schéma de la pièce opératoire fermée. Des tranches de sections sont ensuite pratiquées, de préférence selon un plan axial. C'est à ce stade que peuvent être prélevés et conditionnés par le pathologiste des échantillons destinés à des techniques spéciales.

2- Microscopie :

La fixation :

Tous les prélèvements ont été fixés au formol tamponné à 10 %.

La déshydratation substitution et imprégnation:

La déshydratation consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Elle se fait par le passage dans des bains d'éthanol de concentration croissante jusqu'à l'éthanol absolu. La substitution consiste à remplacer l'éthanol qui n'est pas miscible à la paraffine par un solvant : toluène ou xylène. Ces deux solvants sont miscibles à la fois au déshydratant et à l'agent d'inclusion, on parle d'agents éclaircissants (car ils ont la propriété de rendre translucides les tissus qu'ils imprègnent).

L'imprégnation correspond à la substitution du solvant (toluène ou xylène) par la paraffine.

Inclusion en paraffine chauffée :

Le principe de l'inclusion consiste en un enrobage de la pièce par de la paraffine liquide qui est rigidifiée permettant ainsi de conserver les rapports architecturaux des structures les

unes par rapport aux autres et de lui fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe.

Réalisation de coupes :

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.

Réhydratation :

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées. Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

La coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES) :

Elle s'effectue selon les étapes suivantes :

- La coloration par l'hématéine se fait pendant 5 à 7 min (teintant les noyaux en bleu ou en noir). Par la suite il faut :
 - Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée.
 - Transférer dans l'alcool acide (facultatif).
 - Rincer à l'eau courante puis distillée.
 - Colorer dans une solution d'éosine à 1 % pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose ou Rouge).
 - Rincer rapidement à l'eau courante.
 - Déshydrater dans l'alcool à 100°. Passer rapidement dans les alcools (Méthanol - Ethanol pour éclaircissement).
 - Montage au toluène.

Après l'étape technique, les lames sont analysées au microscope optique.

Le diagnostic de mélanomes est fait à cette étape ou évoqué avec nécessité d'une étude immunohistochimique dans certains cas.

3- Immunohistochimie :

Tableau 1: Technique de l'immunohistochimie

1-Préparation à la technique (déparaffinage)	Durée
Passage à l'étuve (37°C)	1 nuit
Toluène (2 bains)	5 - 10mn chacun
Alcool absolu (3 bains)	5 - 10mn chacun
Rinçage à l'eau courante	10mn
2. Technique	
Egoutter les lames	
Passage dans H ₂ O ₂ à 0,4% (H ₂ O ₂ concentré)	10mn
Rinçage à l'eau courante	10mn
Passage au bain-marie (95°) dans du TP Citrate (a)	20mn
Laisser à température ambiante (b)	10 - 15mn
a et b pour les Anticorps I nécessitant un démasquage	
Egoutter les lames et entourer les fragments (frgt) par le PAP	
Rincer avec du PBS (1 bain)	5mn
Mettre le bloquant sur le fragment (1 – 2 gouttes / frgt)	10mn
Disposer les lames dans une « chambre humide »	
Enlever le surplus du bloquant en secouant	
Application de l'anticorps I (1 – 2 gouttes / frgt) ; ne pas couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier	1heure

Rinçage dans du PBS (2 bains)	5mn chacun
Application de l'anticorps II (1-2 gouttes/ fragment)	15 min
Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas	
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5 min chacun
Application de la peroxydase	15 min
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5 min chacun
Egoutter les lames	
Application sur chaque lame de 2 gouttes de « substrat »	10-15min
Rinçage à l'eau courante	10min
Egoutter les lames	
Application de l'hématoxyline	2 min
Rinçage à l'eau de robinet	
Passage rapide dans du Carbonate de Lithium saturé	Quelques s
Rinçage à l'eau de robinet	
Rinçage à l'eau distillée	
3. Montage à l'eau	

L'immunohistochimie permet l'identification "in situ", sur coupe histologique, d'un antigène cellulaire ou tissulaire. Cette technique est basée sur une réaction spécifique antigène-anticorps utilisant des anticorps mono ou polyclonaux conjugués à un marqueur coloré qui réagit avec son substrat en donnant une coloration facile à voir au microscope optique.

Les anticorps utilisés sont :

a- PS100:

Le marqueur est cytoplasmique et nucléaire, caractérisé par une très forte sensibilité pour les mélanomes variant de 97 à 100%. Il marque de nombreux tissus normaux (mélanocytes, cellules de Langerhans, nerfs, graisse et glandes sudoripares) ainsi que les tumeurs qui en dérivent.

L'anti PS100 est exprimé dans tous les types de nævus et mélanomes primaires et métastatiques. Cependant, ce marqueur est non spécifique et peut aussi être présent dans certains sarcomes, carcinomes et histiocytoses [2].

b-HMB45:

HMB45 est un anticorps qui va reconnaître l'antigène gp-100 exprimé au niveau du cytoplasme des cellules hébergeant des mélanosomes immatures. C'est un marqueur de l'activation mélanocytaire.

Le marquage est cytoplasmique finement granuleux dans les mélanomes, il marque également les mélanocytes jonctionnels, les sarcomes à cellules claires, les schwannomes pigmentés épithélioïde et les cellules non mélanocytaires hébergeant les mélanosomes comme les kératinocytes et les macrophages. Ce marqueur est très spécifique pour les mélanomes mais sa sensibilité est faible (80%) comparé au PS100. Il ne marque pas nécessairement toutes les cellules et l'intensité du marquage est rarement uniforme [3].

c-Melan-A:

Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui marque 80 à 90% des mélanomes, il peut marquer les cellules non mélaniques contenant de la mélanine (kératinocytes contenant des mélanosomes et mélanophages), les mélanocytes normaux de la basale épidermique, les nævus communs congénitaux et acquis qui sont très souvent marqués de façon diffuse et intense [3].

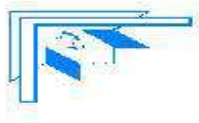
d-La vimentine:

Elle est positive dans les mélanomes et le nævus, sa positivité forte et diffuse couplée à celle de la PS100, permet de retenir le mélanome [3].

e- Ki67:

L'antigène Ki 67 est une protéine nucléaire non histone impliquée dans les premières étapes de la synthèse de l'ARN ribosomal. Il est exprimé dans le noyau pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais non pendant le phase G0. L'expression du Ki 67 est détecté par immunohistochimie afin d'évaluer la prolifération cellulaire dans les tissus et est rapportée sous forme d'index Ki67, représentant ainsi le pourcentage de cellules tumorales engagées dans le cycle cellulaire [4].

Ce marqueur de l'activité proliférative est utile pour distinguer les nævus des mélanomes cutanés. L'index ki67 est inférieur à 5% dans la plupart des nævus mélanocytaires contre 13 à 30% voire 100% dans certains mélanomes cutanés [5].



RÉSULTATS



I-ÉTUDE DESCRIPTIVE:

1-Paramètres épidémiologiques

a-Âge:

L'âge des patients de notre série varie entre 18 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 57,3 ans.

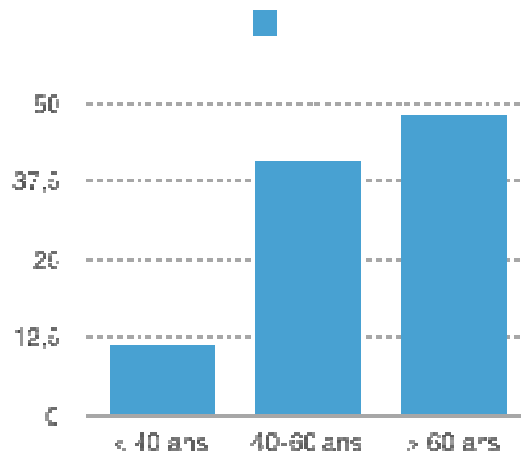


Figure 1: répartition des cas par tranche d'âge

b- Le sexe:

Parmi les 27 cas étudiés, il y a 18 femmes et 9 hommes avec un sex-ratio de 0,5 homme pour une femme.

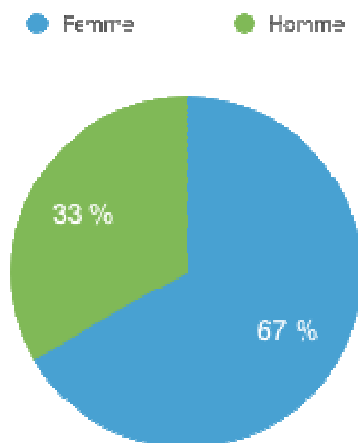


Figure 2: répartition des cas selon le sexe

c-Phototype:

Dans notre série, le phototype est précisé chez tous les patients:

- Vingt ont un phototype IV soit 74% des cas.
- Quatre ont un phototype III (16 %).
- Trois ont un phototype II (10%).

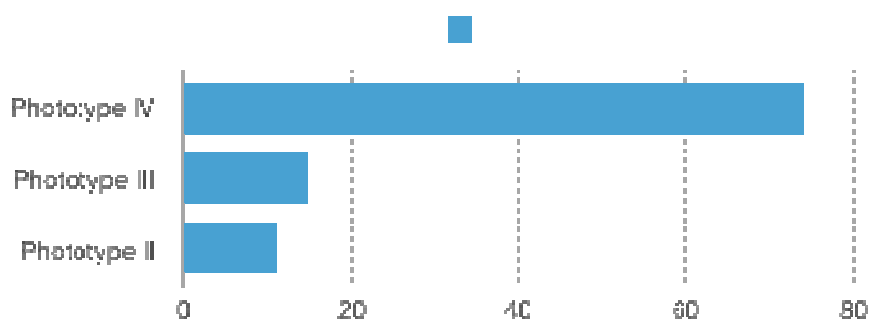


Figure 3: répartition des cas selon le phototype

d-Profession:

La profession est précisée chez vingt cas soit dans 74,1% de l'ensemble des patients, parmi eux :

- Sept patients sont agriculteurs (26%).
- Un patient est commerçant (3,7%).
- Onze femmes sont mères au foyer (40,7%).
- Une patiente est étudiante (3,7%).

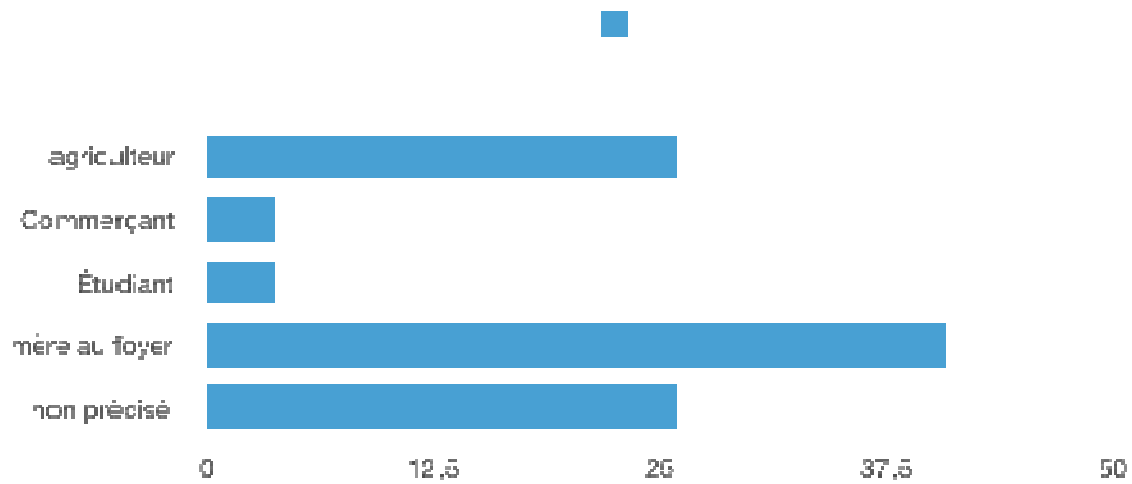


Figure 4: répartition des cas selon la profession

e-Origine géographique:

L'origine géographique est mentionnée chez 22 patients :

- Treize cas proviennent de la région de Rabat soit 48,1% des patients.
- Trois cas de la région du sud (11,1%).
- Un cas de Tanger (3,7%).
- Deux cas de la région de l'oriental (7,4%).
- Deux cas de la région de Fès (7,4%).

L'origine n'est pas précisée chez 6 patients (22,3%).

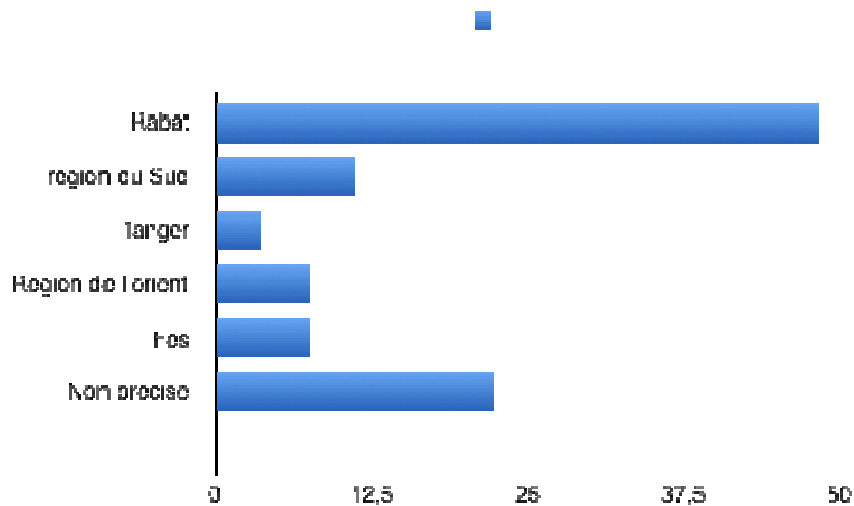


Figure 5: répartition des cas selon l'origine géographique

2-Paramètres cliniques:

a-Antécédents:

Antécédents personnels:

Dans les antécédents personnels de nos patients, on retrouve :

- un antécédent personnel de mélanome chez deux patients (7,4%) qui ont développé respectivement un mélanome du scalp et un mélanome acro-lentigineux du pouce.
- Un antécédent de carcinome basocellulaire de type nodulaire au niveau de la paupière droite opéré chez un patient qui a présenté un mélanome acro-lentigineux.
- La notion de traumatisme du pied chez dix patients qui ont développé un mélanome acro-lentigineux.
- La notion de vitiligo chez une patiente qui a développé un mélanome naevoïde.

Antécédents familiaux:

Dans les antécédents familiaux d'un patient qui a présenté un mélanome nodulaire du scalp, on note la notion d'un carcinome spinocellulaire chez son père.

b-Délai de consultation:

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation varie entre 2 mois et 4 ans avec un délai moyen de consultation de 16 mois.

c-Siège:

Dans notre série, le mélanome se localise préférentiellement au niveau du talon du pied et au niveau unguéal dans près de 66 % des cas.

Tableau 2: répartition de la topographie de la tumeur dans notre série

localisation du mélanome	Tête et cou	Tronc	Unguéal	Plante du pied	Membre supérieur
nombre de cas	6	1	6	12	2
Pourcentage	22 %	4 %	22 %	44 %	8 %

● Unguéal ● Plante du pied ● Tête et cou ● Tronc
● Membre supérieur

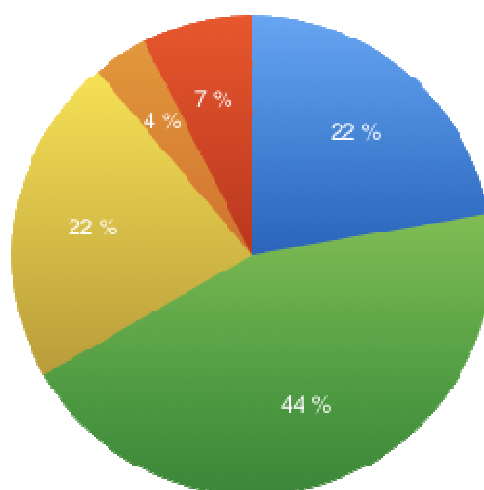


Figure 6: répartition des cas selon la topographie de la tumeur

d-Taille:

La taille de la tumeur varie entre 1 à 13 cm avec une moyenne de 3,9 cm.

On note également une nette prédominance de lésion dont la taille est comprise entre 3,1 et 5 cm chez 11 cas (soit 40%).

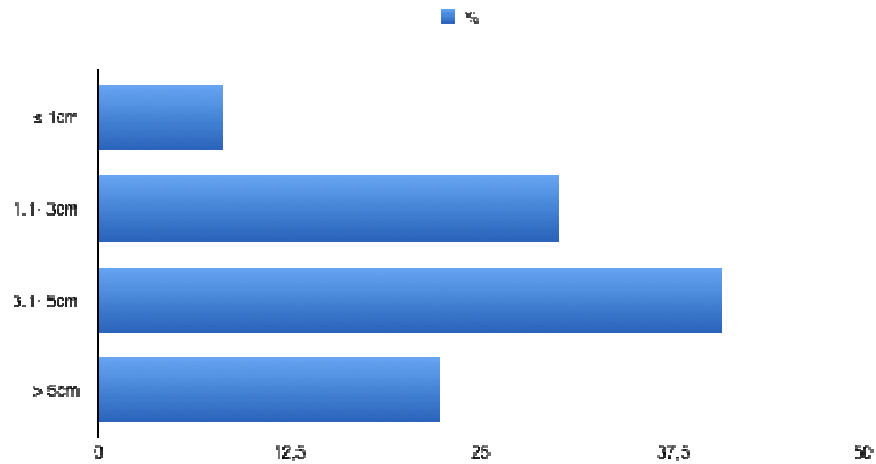


Figure 7: répartition des cas selon la taille de la tumeur

e-Nombre de lésions :

Dans notre série, on retrouve :

- Une seule lésion au moment du diagnostic chez vingt-quatre patients (92,6%).
- Deux lésions chez deux cas (7,4%).

f-Aspect clinique:

L'aspect clinique des lésions est:

- Nodulaire chez dix cas (37%).
- Ulcéro-bourgeonnant chez dix cas (37%).
- Ulcéré chez sept cas (26%).

● lésion ulcéro-bougeonrante ● lésion nodulaire
 ● lésion ulcérée

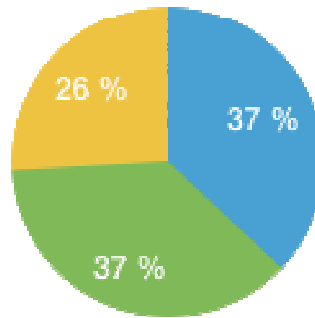


Figure 8: Aspect clinique des lésions

- Les bords sont irréguliers chez 23 patients (85,2%) et bien limités chez 4 cas (14,8%).
- La lésion est de couleur inhomogène chez tous les patients.

3-Paramètres anatomo-pathologiques :

a-Type histologique :

Dans notre série, on note :

- Seize cas de mélanome acro-lentigineux soit 59% des cas.
- Sept cas de mélanome nodulaire (26 %).
- Un cas de mélanome de Dubreuilh (4%).
- Un mélanome de type SSM (4%).
- Un mélanome naevoïde (4%).

-Un mélanome dont le type histologique n'a pas pu être déterminé en raison des phénomènes de régression (4%).

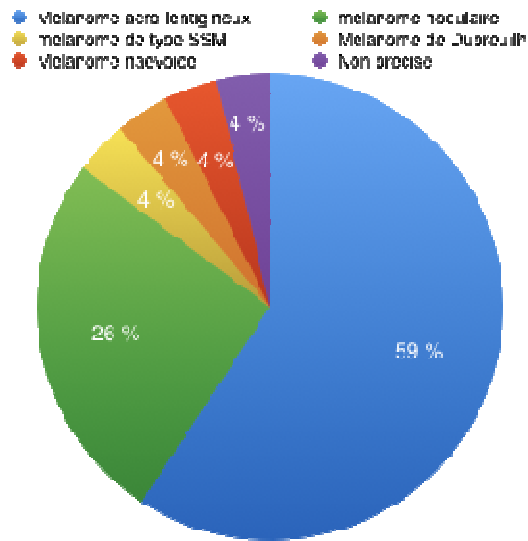


Figure 9 répartition des cas selon le type histologique

b-Facteurs histo-pronostiques:

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

- la phase de croissance est à la fois horizontale et verticale dans 90% des cas (24 patients) et uniquement horizontale chez 3 patients
- Le nombre de mitoses est en moyenne de 4 mitoses/10 champs. Il varie de 2 à 9 mitoses/ champs. Dans 68% des cas, le nombre de mitoses est inférieur à 6mitoses / 10champs.
- L'extension vasculaire est retrouvée dans un seul cas
- L'indice de Breslow varie entre 0,95 mm et 13 mm en fonction du type histologique avec un indice de Breslow moyen à 4,9 mm.
- Le niveau de Clark est précisé chez 25 patients, il est de :
 - niveau V chez 5 patients soit 18,5% de l'ensemble des cas.
 - niveau IV chez 15 patients (55,5%).
 - niveau II chez 4 patients (14,8%).
 - niveau I chez un cas (3,7%).

Il n'est pas précisé chez 2 patients (7,5%) qui ont bénéficié d'une biopsie.

Par ailleurs, on note que :

- L'ulcération est présente dans 48% des cas.
- Les phénomènes de régression sont retrouvés chez un patient.
- l'infiltrat tumoral par des lymphocytes n'est pas précisé dans les comptes rendu anatomopathologiques.

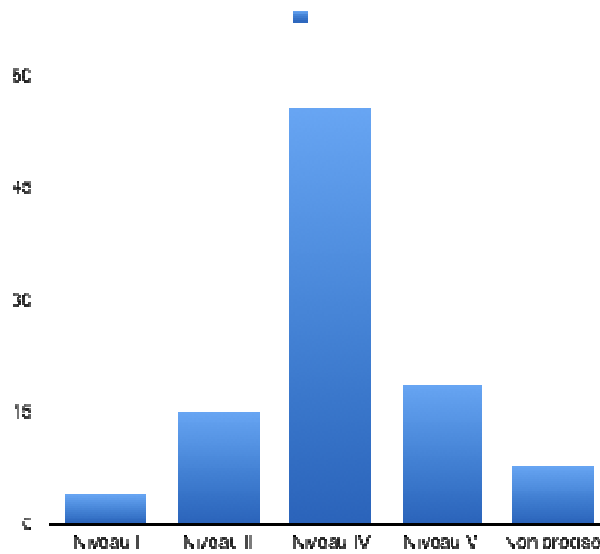


Figure 10: répartition des cas selon le niveau de Clark

c-Marges d'exérèse:

Parmi les 25 patients ayant bénéficié d'une exérèse, les marges sont saines chez 18 cas soit 66,6% et lésionnelles chez 7 cas (33,4%).

d-Etude immunohistochimique :

Dix patients (37%) ont bénéficié d'une étude immunohistochimique.

Les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 3: résultats de l'étude immunohistochimique dans notre série

	nombre de cas positifs	nombre de cas négatifs
Anti PS100	8 (80%)	2 (20%)
Anti Melan A	7 (70%)	3 (30%)
Anti HMB45	7 (70%)	3 (30%)
Anti vimentine	1 (10%)	9 (90%)

Par ailleurs, l'index ki67 est estimé à 15% chez deux patients.

4-Bilan d'extension

a-Clinique :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique général à la recherche d'un envahissement loco-régional ou général, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital ou d'un nævus atypique.

Au terme de ce bilan, on retrouve :

- des adénopathies inguinales homolatérales et/ou bilatérales chez six cas.
- une adénopathie latéro-cervicale et sus claviculaire droite chez un cas.
- des métastases cutanées confirmées par des biopsies cutanées chez deux cas.

b- Bilan paraclinique:

1.1- Le Bilan d'extension loco-régional:

1.1.1.L'échographie :

L'échographie des aires ganglionnaires est réalisée chez 17 patients, parmi eux, on note que :

- Huit patients ont présenté des adénopathies inguinales homo ou bilatérales.
- Deux patients ont développé des adénopathies axillaires bilatérales.
- Un cas a présenté des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales.

- L'échographie n'a pas objectivé d'adénopathies chez 3 cas.

1.2. Le bilan d'extension général :

1.2.1. La radiographie standard :

Dans le cadre des mélanomes acro-lentigineux, la radiographie du pied n'a objectivé aucune anomalie osseuse.

La radiographie du thorax est réalisée pour tous les patients, aucune localisation pulmonaire secondaire n'a été individualisée.

1.2.2. L'échographie abdominale :

Elle est réalisée chez 4 patients afin de détecter la présence d'adénopathies abdominales et de métastases hépatiques, elle est sans particularité.

1.2.3. Le scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (scanner CTAP)

Dans notre série, le scanner CTAP est réalisé chez tous les patients, les résultats sont les suivants:

- Trois cas ont présenté des métastases hépatiques.
- Cinq cas ont développé des métastases pulmonaires.
- Onze patients ont développé des métastases ganglionnaires.
- Un cas a développé des métastases cérébrales.
- Le scanner CTAP est sans particularité chez quinze patients.

1.2.4. La TEP au FDG :

La TEP au FDG est réalisée chez deux patients et a objectivé plusieurs foyers métastatiques osseux diffus.

c- Bilan des métastases :

Les métastases sont retrouvées chez 12 patients (44,4 %) :

- Deux patients ont des métastases osseuses (8%).

- Deux patients présentent des métastases cutanées (8%).
- Cinq patients ont des métastases pulmonaires (21 %).
- Onze patients ont des métastases ganglionnaires (46%).
- Trois patients développent des métastases hépatiques (13%).
- Un patient a présenté des métastases cérébrales (4%).

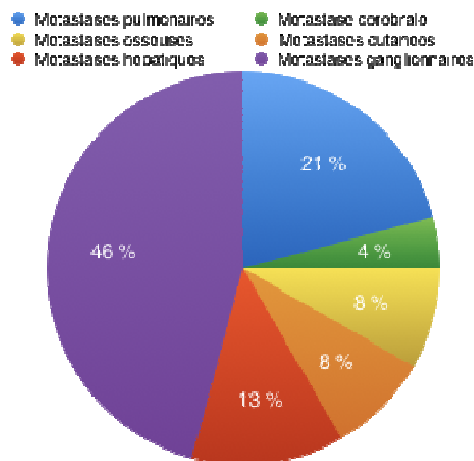


Figure 11: répartition des métastases dans notre série

d-Classification TNM (édition 2017) :

Tableau 4: répartition des cas selon le stade

Stades		Nombre de patients
I	IA	1 (3,5%)
	IB	1 (3,5 %)
II	IIA	3 (11%)
	IIB	7 (26%)
	IIC	3 (11%)
III	IIIA	1 (3,5 %)
	IIIB	3 (11,5%)
	IIIC	0
IV		8 (30%)

D'après le tableau II, deux malades sont classés en stade I (7 %), treize malades en stade II (48 %), quatre en stade III (15%) et huit en stade IV (30%).

On en conclut que le mélanome cutané est le plus souvent diagnostiqué au stade II (48 %) et IV (30%) ce qui témoigne du retard de consultation.

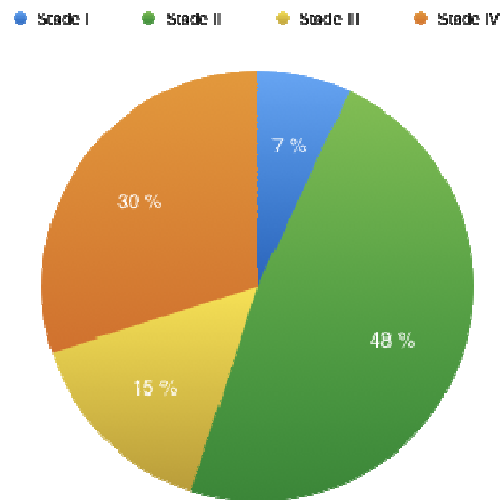


Figure 12: répartition des cas selon le stade tumoral

5- Traitement:

a-Traitement chirurgical:

5.1. L'exérèse de la tumeur :

Vingt-cinq patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale, les marges d'exérèses sont saines chez 18 cas et envahies chez 7 patients.

5.2. Le curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est réalisé chez six patients(22,2 %).

Parmi eux, 2 patients ont bénéficié d'une recherche de ganglion sentinelle, avec à l'examen extemporané la présence de ganglions métastatiques chez ces deux cas.

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

Le mode de réparation de la perte de substance chez les patients opérés :

- 23 patients ont bénéficié d'une suture directe.
- 2 patients ont bénéficié d'une greffe cutanée.

b-Traitement adjuvant:

Deux cas sont adressés au service d'oncologie pour traitement adjuvant à base de chimiothérapie après curage ganglionnaire.

c-Traitement palliatif:

Quatre patients ont bénéficié d'un traitement palliatif à base de chimiothérapie à l'institut national d'oncologie vu le stade avancé de la tumeur.

6- Évolution:

- 2 patients ont présenté une récurrence locale après chirurgie.
- 6 patients sont décédés vu qu'ils ont été diagnostiqués d'emblée avec des métastases viscérales et/ ou pulmonaires.
- 11 patients sont perdus de vue.
- 8 patients sont toujours en vie sans récurrence locorégionale.

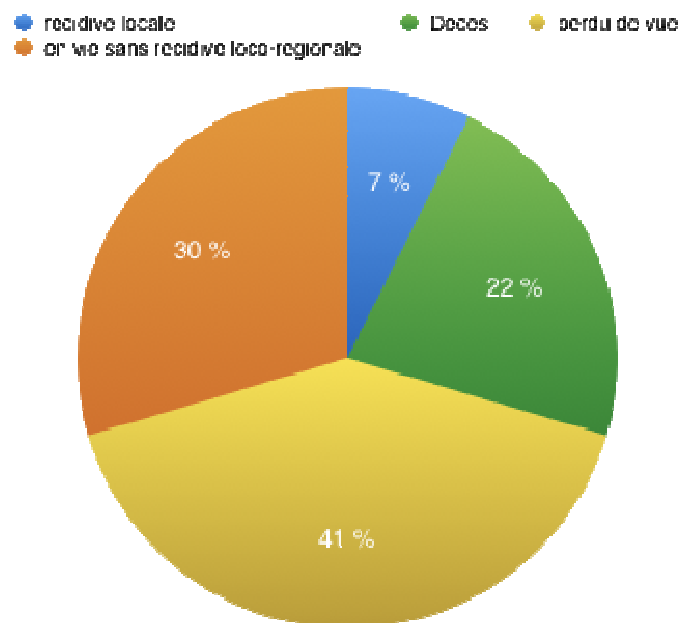


Figure 13: Evolution des patients de notre série

II-ÉTUDE ANALYTIQUE:

1-Corrélation entre le type histologique et l'indice de Breslow:

Tableau 5: Corrélation entre le type histologique et l'indice de Breslow

type histologique	≤1mm	1,1-2mm	2,1mm-4mm	>4mm
mélanome de Dubreuilh	-	1 (100%)		
mélanome nodulaire	-	-	2 (33,4%)	4 (66,6%)
mélanome de type SSM	1 (100%)			
mélanome acro-lentigineux	-	3 (20 %)	6 (40%)	6 (40%)
Mélanome avec phénomènes de régression			1 (100%)	
mélanome Naevoïde				1 (100%)
Total	1	4	9	11

L'indice de Breslow n'est pas précisé chez 2 patients puisqu'ils ont bénéficié de biopsie cutanée.

A partir des données du tableau III, on note que :

- Dans le mélanome de type nodulaire, l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm dans 66,6% des cas ce qui témoigne de son caractère invasif.
- Dans le mélanome de type acro-lentigineux, l'indice de breslow est supérieur à 2,1 mm dans près de 80 % des cas.
- Dans le mélanome de type SSM, l'indice de breslow ne dépasse pas 1 mm.

On en conclut que les mélanomes cutanés sont caractérisés par une épaisseur tumorale élevée supérieure à 2,1mm chez 20 cas (74 %) dans notre série.

2. Corrélation entre la taille clinique et l'indice de Breslow:

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Corrélation entre la taille clinique et l'indice de Breslow

Taille clinique	Indice de Breslow			
	≤ 1mm	1,1-2mm	2,1-4mm	>4mm
≤ 1cm (2 cas)	50% (1)	50% (1)	-	-
1,1-3cm (7cas)		44% (3)	57% (4)	-
3,1-5cm (10 cas)	-		50% (5)	50 %(5)
> 5cm (6 cas)	-	-	-	100% (6)

On en conclut que plus la taille de la tumeur est importante, plus l'indice de Breslow est élevé.

En effet, lorsque la tumeur dépasse 5 cm, l'indice de Breslow est supérieur à 4mm dans 100% des cas.

De même, lorsque la taille de la tumeur est comprise entre 3,1 et 5cm, l'indice de Breslow dépasse 2,1mm dans tous les cas.

L'indice de Breslow est donc fortement corrélé à la taille tumorale.

3. Corrélation entre le type histologique et le développement des métastases:

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau 7: corrélation entre le type histologique et le développement des métastases

Type histologique	Présence de métastases	Absence de métastases	Nombre de cas
Mélanome acro-lentigineux	7 (44%)	9 (56%)	16
Mélanome nodulaire	3 (42,8%)	4 (57,2%)	7
Mélanome de type SSM	1 (100%)	0	1
Mélanome avec phénomènes de régression	1 (100%)	0	1
Mélanome de Dubreuil	0	1 (100%)	1
Mélanome naevoïde	0	1 (100%)	1

Il est à noter que les métastases sont présentes chez:

- Sept patients ayant un mélanome acro-lentigineux soit 44% des cas.
- Trois cas présentant un mélanome nodulaire soit 42,8% des patients.
- Deux cas ayant présenté respectivement un mélanome de type SSM et un mélanome avec phénomènes de régression.

Dans notre série, le type histologique le plus porteur de métastases est le mélanome acro-lentigineux. En revanche, les métastases sont absentes chez les cas ayant un mélanome de Dubreuil et naevoïde.

4-Corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :

Les résultats sont inscrits dans le tableau suivant:

Tableau 8: Corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :

Indice de Breslow	présence de métastases
≤ 1 mm	1 (9%)
1,1-2mm	1 (9%)
2,1-4mm	5 (45,5%)
>4mm	4 (36,5%)
	11

Lorsque l'indice de Breslow dépasse 2,1mm, le risque de développer des métastases augmente. En effet, des métastases sont apparues chez 9 patients (82 %) présentant des mélanomes cutanés épais (Breslow > 2,1mm).

5. Evolution des patients selon la localisation, le type histologique, les métastases et le type de traitement :

Tableau 9: Évolution des patients selon la localisation, le type histologique, les métastases et le type du traitement.

Localisation	type histologique	Métastase	Traitement	Evolution
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	Ganglionnaires	Exérèse et curage ganglionnaire	Perdu de vue
Tronc	Mélanome de type SSM	Cutanées et ganglionnaires	Exérèse+ curage + Chimiothérapie	Perdu de vue
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse	Bonne
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	Ganglionnaires et pulmonaires	Chirurgie + curage ganglionnaire + chimiothérapie	Décès
Scalp	Mélanome nodulaire	Cérébrales, ganglionnaires, osseuses et pulmonaires	Biopsie cutanée Chimio+ Antalgiques	Décès
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	Osseuses, cutanées et ganglionnaires	Exérèse	Décès au cours de son hospitalisation
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse	Récidive
Visage	Mélanome de Dubreuilh	-	Exérèse	Bonne
Scalp	Mélanome nodulaire	-	Exérèse	Récidive
Plante du pied	Mélanome acro-	-	Exérèse	Perdu de vue

	lentigineux			
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	-	Biopsie	Perdu de vue
Plante du pied	Mélanome nodulaire	-	Exérèse	Perdu de vue
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	Ganglionnaires , pulmonaires et hépatiques	Exérèse	Perdu de vue,
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	Ganglionnaires	Exérèse + curage ganglionnaire	Perdu de vue
plante du pied	Mélanome nodulaire	Ganglionnaires	Exérèse+ Curage	Perdu de vue
Poignet	Mélanome avec phénomènes de régression	Ganglionnaires	Exérèse + Curage	Perdu de vue
plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse+ greffe cutanée	Bonne
plante du pied	Mélanome nodulaire	ganglionnaires et hépatiques	Exérèse + Chimiothérapie	Décès
Cou	Mélanome naevoïde	-	Exérèse	Bonne
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse	Bonne
Plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse+ greffe cutanée	Bonne
Paume de la main	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse	Bonne
Paupière inférieure	Mélanome nodulaire	-	Exérèse	Perdu de vue
plante du pied	Mélanome acro-lentigineux	Métastases pulmonaires	Exérèse + Chimiothérapie	Décès
Visage	Mélanome nodulaire	-	Exérèse	Bonne
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	Métastases ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires	Exérèse et Chimiothérapie	Décès
Unguéal	Mélanome acro-lentigineux	-	Exérèse	Perdu de vue



DISCUSSION:



I/DEFINITION:

Le mélanome cutané est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes (cellules qui synthétisent la mélanine qui est à l'origine de la pigmentation de la peau). Il est développé, le plus souvent de novo ou plus rarement sur un nævus préexistant.

Le terme nævus, désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau.

II/ HISTORIQUE [6]:

L'histoire du mélanome a seulement deux siècles. L'identification du mélanome comme entité pathologique revient à Laennec en 1813 (sous le nom de « mélanose »), terme issu du grec « mélas »: noir; l'apport des médecins et vétérinaires français est essentiel, ainsi que celui des anglais, comme Robert Carswell qui invente le terme « *melanoma* » en 1838.

En 1857, Jonathan Hutchinson (1828—1913) décrit un mélanome du gros orteil découvert à la suite d'un panaris unguéal, mélanome sous unguéal.

Plus tardivement, Hutchinson décrit le « *lentigo melanosis* » en 1894, également évoqué par Dubreuilh William sous le terme de « lentigo malin des vieillards ».

Le XXe siècle ne verra que l'affinement des connaissances histologiques, puis cytologiques, génétiques avec notamment les travaux de Clark et Breslow.

En 1966, l'américain Wallace Clark (1924—1997) donne une échelle de classification, dans un but pronostic, basée sur l'examen histologique. Ce système, appelé les niveaux de Clark, est basé sur l'extension de l'invasion en cinq niveaux dans la peau et le tissu sous-cutané.

En 1970, l'américain Alexander Breslow (1928—1980) observe que le pronostic du mélanome cutané est fonction à la fois de la taille de la tumeur et du niveau d'invasion ; l'épaisseur de la tumeur étant la plus significative des mesures. L'indice de Breslow correspond à la hauteur verticale totale du mélanome. Ce travail pionnier de Clark et Breslow est toujours d'actualité.

III/ RAPPEL HISTOLOGIQUE [7]:

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

1- L'épiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé constitué de 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

a- Les kératinocytes

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions : la cohésion de l'épiderme, une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur et la protection contre les radiations lumineuses.

Ils subissent en permanence une évolution morphologique. Cette évolution se fait de la profondeur vers la surface et permet de distinguer, sur une coupe d'épiderme, quatre couches superposées de la profondeur vers la surface : la couche basale, la couche à épines (ou spinieuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante).

b- Les mélanocytes

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils s'insinuent entre les kératinocytes.

En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunohistochimiques (HMB 45, anticorps anti-protéine S100 par exemple).

La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques, les mélanosomes. On décrit deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine qui est noir-marron et la phéomélanine qui est jaune orangée.

La mélanine est, en grande partie, responsable de la couleur de la peau et des phanères.

Le nombre de mélanocytes est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent.

L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénèse et une augmentation du nombre des mélanocytes soit par différenciation de mélanoblastes quiescents, soit par division cellulaire.

c-Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles sont en particulier dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme et ont pour rôle d'initier et propager les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau.

d-Les cellules de Merkel :

Situées dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre, les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

2-Le derme

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreuse) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs.

Il s'organise en deux couches : couche sous épithéliale (derme papillaire) et couche réticulaire (la plus profonde).

3-L'hypoderme

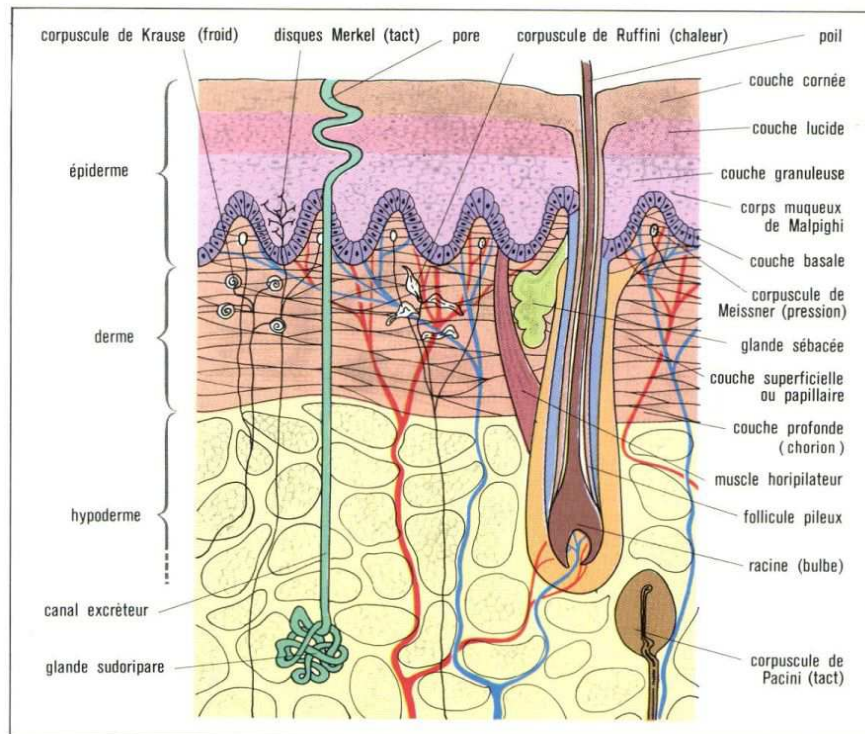
Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

4- Les annexes cutanées :

- Les glandes sudoripares: Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur.

- Le follicule pilo-sébacé: il comprend la tige pileaire, les enveloppes épithéliales qui lui donnent naissance et la glande sébacée annexée au poil.

- Les ongles: Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation.



Coupe histologique de la peau.

Figure 14: Coupe histologique de la peau[7].

IV/ VOIES DE LA CARCINOGENÈSE IMPLIQUÉES DANS LE MELANOME :

Le mélanome est décrit dans le contexte de familles à risques depuis très longtemps; la première observation ayant été publiée par Laennec en 1812. Le mélanome apparaissait de génération en génération avec une transmission apparemment autosomique dominante. Néanmoins, après l'étude d'un grand nombre de familles de mélanome dans le monde entier, il apparaît que la transmission du mélanome est en fait beaucoup plus complexe qu'une simple hérédité monogénique.

1- Voie CDKN2A/ p16 et p14/ARF

Située dans la région 9 p 21, le gène CDKN2A code pour la protéine p16 qui a un rôle de suppresseur de tumeur, en effet, elle régule la division cellulaire en inhibant les complexes CDK4 et CDK6. Ce gène code aussi pour la molécule p14, qui par les voies métaboliques des gènes RB (Retino Blastoma) et p53, induit l'arrêt du cycle cellulaire [8 ; 9].

On estime que la fréquence des mutations du gène CDKN2A dans les familles avec mélanome familial est de 20 à 40% mais ceci dépend du nombre de mélanomes au sein de chaque famille. En effet, le risque de présenter une mutation du gène CDKN2A s'accroît avec le nombre de cas de mélanomes dans une famille. Pour une famille avec 3 cas de mélanome, le risque d'avoir une mutation est ainsi de 42% contre plus de 77% pour les familles avec 4 cas ou plus de mélanome, d'après l'étude de Goldstein et al. sur le mélanome familial [10].

Par ailleurs, des études épidémiologiques suggèrent que la pénétrance des mutations de CDKN2A est modifiée par d'autres facteurs génétiques ou environnementaux. Elle est estimée à 30 % avant l'âge de 50 ans et à 67 % à l'âge de 80 ans. Cependant, il existe une disparité géographique, avec un risque de mélanome à l'âge de 80 ans de 58 % dans les pays européens, contre 91 % en Australie, soulignant une interaction potentielle entre les rayons ultraviolets (rayons UV) et les mutations de CDKN2A[11].

2-La voie des MAPK:

Cette voie de signalisation intéresse BRAF et RAS au sein de la cascade RAS/RAF/MEK/ERK, une cascade de signalisation importante impliquée dans le contrôle de

la croissance cellulaire, la prolifération, la migration, la survie cellulaire accrue et la résistance à l'apoptose [12].

Le gène *BRAF* est de loin le plus fréquemment muté dans le mélanome, environ 50 % des mélanomes cutanés sont porteurs d'une mutation sur ce gène. La mutation la plus fréquente (92 % des mutations) se trouve dans le domaine kinase, avec une substitution de la valine en glutamate au codon 600 (V600E). La protéine mutée BRAF^{V600E} stimule de façon constitutive la voie MAPK, activant ainsi la prolifération et la survie cellulaire, essentielles à la croissance et la progression tumorale [13].

La mutation de *NRAS* est la deuxième en fréquence dans le mélanome, après *BRAF*, l'une et l'autre étant mutuellement exclusives, et suffisantes pour activer la voie MAPK. C'est une mutation activatrice, située le plus souvent sur les codons 12 ou 61. La mutation de *NRAS* est retrouvée dans 20 % des mélanomes [14].

3-Voie PI3K/AKR :

La voie de la PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) est une autre voie de signalisation cellulaire qui intervient dans la régulation de l'apoptose et de la croissance cellulaire. La plupart de ses protéines pouvant être mutées, elle est fréquemment dérégulée dans les cellules tumorales.

Le gène PTEN est un gène suppresseur de tumeur qui est muté dans 10-20% des mélanomes primaires souvent en association avec une mutation de BRAF. La perte de PTEN accélère le développement des mélanomes par activation de la voie PI3K[12].

4-Voie C-KIT :

KIT code pour un récepteur de tyrosine kinase qui joue un rôle important dans la prolifération, le développement et la survie des mélanocytes. C-KIT est amplifié ou muté dans un sous-groupe de mélanomes, en particulier ceux développés sur les régions du corps faiblement exposées aux rayons UV comme les extrémités et les muqueuses [12].

5-Autres gènes impliqués dans le mélanome

a - Gène CDK4:

Des mutations du gène CDK4, oncogène localisé en 12q13, codant pour la protéine CDK4 ont été identifiées dans quelques familles mais ces mutations sont très rares. Toute mutation du CDK4 entraîne une inhibition de l'interaction de p16/Ink4a, ce qui favorise l'oncogenèse [15].

b- Gène MC1R:

Le gène MC1R (récepteur de la mélanocortine 1) qui est important pour la pigmentation de la peau et des cheveux est aussi associé au mélanome. Le gène MC1R n'est cependant pas très utile dans le dépistage des patients à risque de mélanome car les polymorphismes sont très fréquents dans la population normale et ne sont pas spécifiques du mélanome. Ces polymorphismes sont plus souvent associés à une chevelure rousse et à la présence de taches de rousseurs ou de cheveux blonds [16].

Dans une récente méta-analyse, sept variants du gène MC1R sont associés à un risque significatif de développer un mélanome cutané [17].

Il existe de plus des interactions entre les gènes CDKN2A et MC1R car les sujets qui accumulent des mutations dans les 2 gènes ont un risque plus élevé de mélanome que ceux qui n'ont que des mutations du gène CDKN2A [18].

c- Gène POT1:

Des mutations entraînant une perte de fonction du gène POT1 (pour Protection of Telomeres 1) ont été identifiées dans un certain nombre de familles britanniques, hollandaises et australiennes, caractérisées par la survenue précoce et un nombre souvent important de mélanomes.

Situées sur le chromosome 7, Ces mutations rares du gène *POT1* (par substitution d'une sérine par une asparagine sur le codon 270) entraînent une augmentation de la longueur des télomères d'où un déséquilibre prolifération/sénescence [19].

d- Gène *BAP1*:

BAP1 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 3. Plus récemment, les mutations du gène *BAP1* ont été associées à une prédisposition au mélanome cutané. Le phénotype anatomoclinique est particulier : les patients présentent de multiples nævus dermiques, pouvant devenir atypiques avec apparition d'un nodule dépigmenté de cytologie épithélioïde/spitzoïde [20].

Bien que le spectre complet des tumeurs associées aux mutations du gène *BAP1* ne soit pas totalement défini, le syndrome est caractérisé par une forte incidence de mélanomes cutanés, de mélanomes oculaires, de mésothéliomes, de cancers du rein à cellules claires et peut-être d'autres cancers [21].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une étude génétique. Néanmoins, une perte d'expression *BAP1* est retrouvée à l'immunohistochimie chez une patiente présentant un mélanome naevoïde.

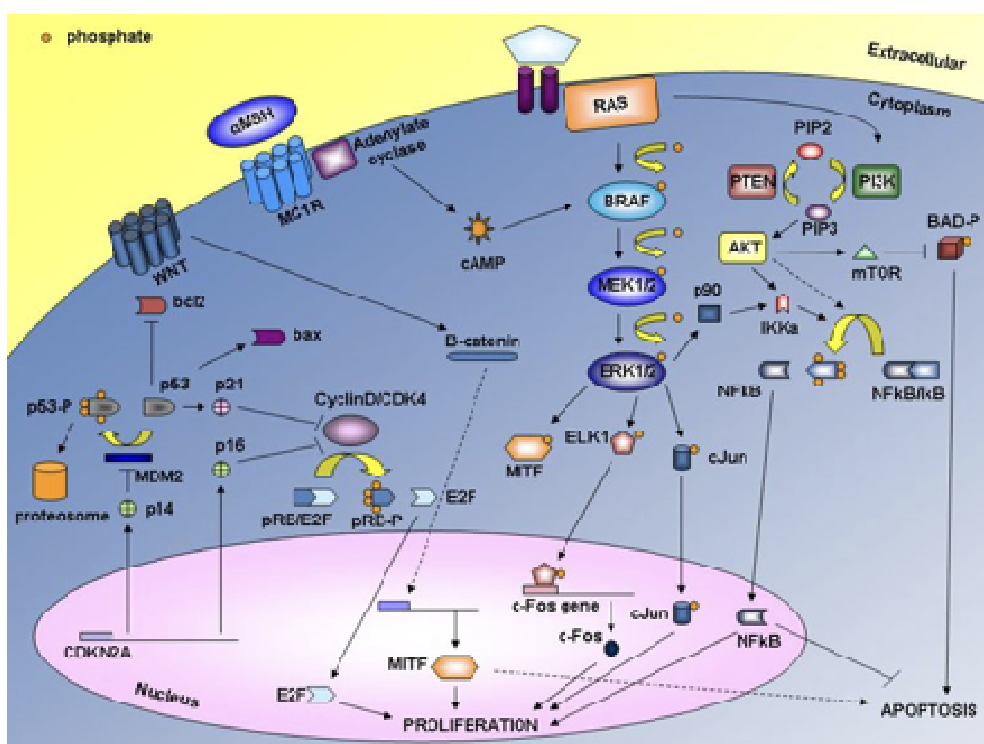


Figure 15: voies de la carcinogenèse impliquées dans le mélanome [22].

V/ ÉPIDÉMIOLOGIE:

1-Données statistiques:

a-Fréquence:

L'incidence du mélanome cutané a augmenté de manière significative ces dernières décennies avec un taux de croissance annuel variant entre 4 et 6 % chez la population caucasienne [23].

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations.

En 1956, Lancaster rapporte que l'incidence annuel du mélanome est plus élevée dans les régions à basse latitude comme en témoigne la figure ci-dessous [24].

Les taux d'incidence sont standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et sont exprimés pour 100 000 personnes.

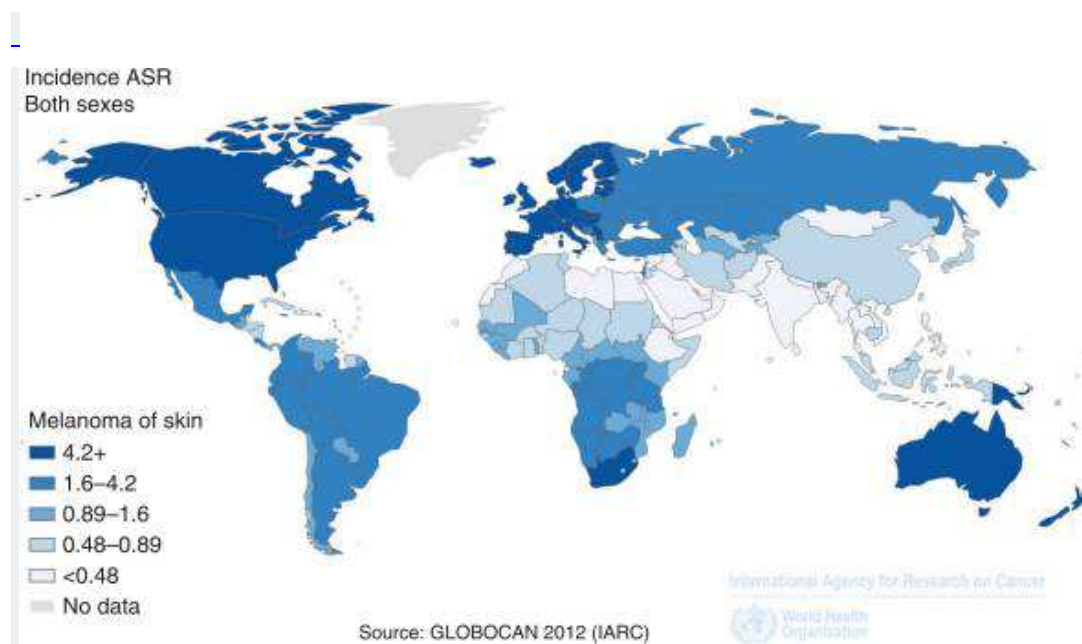


Figure 16: taux d'incidence standardisé du mélanome cutané à l'échelle mondial [24].

En effet, en 2012, selon le centre international de recherche sur le cancer (IARC), la Nouvelle Zélande enregistre une incidence élevée de mélanomes avec plus de 35,9 cas pour 100000 habitants par an suivi par l'Australie (34,9 cas pour 100000 cas par an), la Suisse (20,3 pour 100000 cas par an), les Pays bas (19,4cas pour 100000 cas par an), le Danemark (19,2 pour 100000 cas par an), la Norvège (18,8 pour 100000 cas par an) et la Suède (18 pour 100000 cas par an). En Autriche, Allemagne et France, le taux d'incidence de mélanome est de 14.6 à 9.9 pour 100 000 cas par an. En revanche, l'incidence du mélanome est plus faible chez la population non caucasienne en Afrique, Asie et en Amérique du Sud et centrale avec un taux inférieur à 4 pour 100 000 cas par an[24].

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faible. Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les autres pays du Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. En fait, les statistiques officielles sont rares. Néanmoins, d'après le registre des cancers de Casablanca (2008-2012) et Rabat (2005), on rapporte que l'incidence standardisée des mélanomes cutanés est de 0,4 cas pour 100000 habitants par an[25; 26].

Durant la période 1992—2010, 939 cas de cancers cutanés ont été colligés dans le service de dermatologie du CHU de Casablanca, les mélanomes représentent 10,4% de l'ensemble des cancers cutanés durant 1992-2010 contre 3,5% de 1971 à 1991, ce qui témoigne de leur incidence en constante augmentation [27].

b- Répartition selon le sexe :

En France, entre 1980 et 2000, le taux d'incidence du mélanome standardisé sur la population mondiale a augmenté de 2,4 à 7,6 pour 100 000 personnes/années chez les hommes et de 3,9 à 9,5 chez les femmes, ce qui représente un sex-ratio variant de 0,6 à 0,8 homme pour une femme [28].

Dans notre série, parmi les cas de mélanomes diagnostiqués, 67% sont de sexe féminins contre 33% de sexe masculin avec un sex-ratio de 0,5H/1F, ces données rejoignent les résultats de la littérature résumés dans le tableau ci dessous.

.Tableau 10: répartition des cas de mélanome en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature.

	Masculin	Féminin	Sex ratio
Minini et al.[29] (Zurich, 2017)	48,6 %	51,4 %	0,9H/1F
J.A Avilés-Izquierdo et al.[30] (Madrid, 2013)	45 %	55 %	0,8H/1F
Moreira et al.[31] (Porto, 2014)	38,5 %	61,5 %	0,6H/1F
Bachti B.[32] (Marrakech, 2005)	45 %	55 %	0,8H/1F
notre série	33 %	67 %	0,5H/1F

On note une prédominance féminine dans l'ensemble des séries avec un sex-ratio variant de 0,6 à 0,9 H/1F.

c- Répartition selon l'âge:

Le mélanome touche tous les âges, mais est assez rare chez l'enfant. Le risque de développer un mélanome augmente avec l'âge avec un pic d'incidence à 60 ans [24].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue est de 57,3 ans. Aucun cas de mélanome n'est enregistré chez les enfants, l'âge le plus jeune est de 18 ans et plus de 48 % des cas ont plus de 60 ans contre 11,1% de cas dont l'âge est inférieur à 40 ans, ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau 11:La répartition de l'âge selon les différentes séries.

Auteur	Age moyen	<40 ans	40-60 ans	>60 ans
Minini et al. [29] (Zurich, 2017)	60,3	Non précisé	Non précisé	Non précisé
J.A Avilés-Izquierdo et al. [30] (Madrid, 2013)	61	16,6 %	43,3 %	40 %
Moreira et al. [31] (Porto, 2014)	60,5	13,5 %	35,8 %	50,7 %
notre série	57,5	11,1 %	40,7 %	48,2 %

Dans nos différentes séries, l'âge moyen est de 60 ans et dans près de 80% des cas, le mélanome est diagnostiqué chez des patients ayant plus de 40 ans.

d- Topographie:

Chez la population caucasienne, le mélanome cutané est plus fréquemment retrouvé au niveau du dos et des épaules chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme. En revanche, chez la population à phototype foncé, le siège de prédilection est plantaire.

Ceci est illustrée dans une étude menée entre 2000 et 2004 en Afrique du Sud qui détermine la topographie du mélanome cutané chez la population blanche et noire africaine [33].

Tableau 12: topographie du mélanome cutané chez la population blanche et noire africaine en Afrique du Sud:[33]

	hommes blancs	femmes blanches	Hommes noires	femmes noires
Tete	24,5%	13,1%	12%	8,3%
Cou	37,1%	22,8%	12,4%	6,6%
membre supérieur/épaule	18,2%	23%	6,9%	12,7%
membre inférieur/ plantaire	20,4%	41,1%	68,7%	72,3%

On note que chez la population blanche, le site prédominant est le cou chez l'homme et les membres inférieurs chez la femme.

En revanche, chez la population noire africaine, plus de 2/3 des mélanomes cutanés surviennent au niveau du membre inférieur et de la plante du pied chez les deux sexes.

Par ailleurs, nous avons comparé la topographie du mélanome à travers différentes séries de la littérature (tableau XI). On note que :

- Le tronc et les membres inférieurs sont les sites électifs des mélanomes dans les séries de Minini et al.[29], Avilès et al.[30], Moreira et al.[31].
- La tête et le cou représentent près de 20% de l'ensemble des cas dans toutes nos séries.
- Les sites unguéales et plantaires sont les sites de prédilection des mélanomes dans notre série et dans celle de Bacht[32] dans plus de 2/3 des cas.

Tableau 13: répartition de la topographie du mélanome selon différentes séries

	tête et cou	Tronc	membre supérieur /épaule	membre inférieur/plante	Unguéal
Minini et al [29] (Zurich, 2017)	18 %	31 %	24 %	27 %	0 %
J.A. Avilés-Izquierdo et al. [30] (Madrid, 2013)	21,3 %	38,3 %	0 %	37,6 %	0 %
Moreira et al [31] (Porto, 2014)	16,9 %	33,1 %	12,8 %	37,2 %	0 %
Bachti. B [32] (Marrakech, 2005)	21 %	0 %	0 %	73 %	6 %
notre série	22 %	4 %	8 %	44 %	22 %

2/Facteurs de risque :

Des facteurs à la fois génétiques et environnementaux entrent en jeu dans le développement de mélanome.

a- Facteurs environnementaux:

Jusqu'à présent, l'exposition au soleil est considérée comme le principal facteur de risque environnemental. La survenue de brûlures et l'exposition au soleil fréquente dans l'enfance sont associées à un risque relatif de mélanome autour de 2 à 4[34]. L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est évidente puisque l'exposition au soleil est surtout néfaste pour les individus à phototype clair et/ou présentant un nombre élevé de nævus.

Par ailleurs, selon une récente méta-analyse, l'usage des cabines de bronzages est associé à un risque relatif de 1,15. Ce risque est d'autant plus significatif pour les individus ayant été exposés aux rayons artificiels avant 35 ans[35]. Ces rayons UVA induisent un stress oxydatif altérant l'ADN et ses protéines réparatrices d'où un effet mutagène favorisant la carcinogenèse [36].

Dans notre série, la notion d'exposition solaire n'est pas précisée, néanmoins on note que 26% des patients sont des agriculteurs.

b-Facteurs individuels:

1.1-Phototype:

La classification de Fitzpatrick ou phototype permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire.

Tableau 14: Classification de la peau selon Fitzpatrick[37]

Phototype	Couleur de la peau	Réaction de la peau à l'exposition solaire
I	Peau laiteuse, tâches de rousseur	Ne bronze pas, attrape toujours des coups de soleil
II	Peau très claire	Bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil
III	Peau claire	Bronze progressivement, attrape parfois des coups de soleil
IV	Peau mate	Bronze bien, attrape peu de coup de soleil
V	Peau foncée	Bronze facilement, attrape rarement des coups de soleil
VI	Peau noire	N'attrape jamais des coups de soleil

Selon une méta-analyse sur les facteurs de risque liés au mélanome cutané, on note que plus le phototype est clair (I ou II), plus le risque relatif de développer un mélanome augmente [38]. Ceci est illustré dans le tableau suivant.

Tableau 15: Facteurs de risques et risque relatif de développement d'un mélanome[38]

facteurs de risque	Catégories	RR et 95% CI
Phototype	I vs IV	2,09 (1,67- 2,58)
	II vs IV	1,84 (1,43-2,36)
	III vs IV	1,77 (1,23, 2,56)
couleur des yeux	Bleu vs noire	1,47 (1,28, 1,69)
	vert vs noire	1,61 (1,06, 2,45)
Couleur de cheveux	roux vs noire	3,64 (2,56, 5,37)
	blond vs noire	1,96 (1,41, 2,74)
	Châtain claire vs noire	1,62 (1,11, 2,34)
couleur de peau	blanche vs noire	2,06 (1,68, 2,52)

Dans notre série, 90% des patients présentent des phototypes III ou IV contre 10% de patients ayant un phototype clair (II). Cette divergence de résultats avec les données de la littérature peut s'expliquer par la fréquence élevée des mélanomes acro-lentigineux survenant en général chez les sujets à peau foncée.

1.2. Prédisposition génétique:

Nævus congénitaux de grande taille :

Ils concernent moins de 0,01 % des naissances, soit probablement moins d'une centaine d'enfants par an en France.

Une grande étude prospective comportant un suivi moyen de 28 ans a observé 10 cas de mélanomes sur 488 nævus congénitaux de grande taille (soit 2,2 %) [39].

Cette transformation reste difficilement prévisible. Le seul facteur de risque identifié par l'une de ces études est l'existence de très nombreux nævus satellites (> 50). Le risque semble également plus important pour les très grands nævus (dits « géants ») du tronc[40].

Le syndrome des nævus atypiques:

Le syndrome des nævus atypiques se caractérise par un grand nombre de nævus (> 50), avec un aspect atypique, un diamètre supérieur ou égal à 5mm, des bords irréguliers, une

pigmentation inhomogène et des localisations sur des zones de peau exposées au soleil de manière intermittente[41].

L'étude de Hübner et al. a montré que le risque de développer un mélanome malin est plus élevé chez les personnes présentant des nævus atypiques et/ou un grand nombre de nævus communs (> 40)[42].

Cependant, le risque de transformation d'un nævus en mélanome est considéré comme faible, il est estimé à 0,03% chez l'homme et 0,009% chez la femme [43].

Dans notre série, seulement deux patients ont développé un mélanome sur nævus soit 7,5 % des cas alors qu'ils représentent 30% des mélanomes selon une récente méta-analyse[44], ceci conforte l'idée que le mélanome cutané est le plus souvent développé de novo.

Antécédents familiaux:

Un antécédent familial de mélanome est défini par l'existence d'un mélanome chez 2 membres de la parenté du premier degré et/ou 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Il est lié à des facteurs génétiques et augmente le risque de développer un mélanome cutané de 2 à 3 fois. Environ 7 % des mélanomes cutanés surviennent dans un contexte familial[45].

Afin de s'approcher du seuil de 10% de probabilité de trouver une mutation, défini par l'ASCO (société américaine d'oncologie clinique), la prescription d'étude moléculaire des gènes du mélanome est justifiée :

- pour une famille (dans une branche parentale) lorsqu'il existe au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs vérifiés histologiquement chez deux apparentés au premier ou deuxième degré, avant 75 ans.

- pour un individu en cas de présence de deux mélanomes cutanés invasifs vérifiés histologiquement, chez une même personne, avant 75 ans.

1.3. Antécédent personnel:

Un antécédent personnel de mélanome multiplie le risque de développer des mélanomes primitifs supplémentaires de 9 à 17 fois notamment chez les patients présentant d'autres facteurs de risque comme en témoigne l'étude de Van der Le et al. [46].

Par ailleurs, l'étude de Rees al. a évalué le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents personnels de carcinome basocellulaire à 3,28 (IC 95% ; 1.6, 6.5) et à 3,6 en cas d'antécédents de carcinome spinocellulaire (IC 95% ; 1.85, 7.11) [47].

Dans notre série, on retrouve un antécédent personnel de mélanome chez 2 patients soit 7,1% de l'ensemble des cas étudiés et un antécédent de carcinome basocellulaire chez une patiente.

1.4. Immunodépression:

Le risque de développer un mélanome cutané est multiplié par 3 à 4 chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, ceci est généralement attribué aux effets de la thérapie immunosuppressive administrée pour éviter le rejet de greffe[48].

De même, l'usage d'anti TNF alpha pendant une longue durée (plus de 120j) chez les patients atteints de MICI constitue un facteur de risque de mélanome cutané avec un odds ratio estimé à 3,93[49].

1.5. Traumatisme:

La relation entre pression et notion de traumatisme à répétition au niveau plantaire d'une part, et le développement de mélanome acro-lentigineux d'autre part, a été clairement démontré. En effet, près de 66,6% des mélanomes acro-lentigineux se sont développés au niveau de zones exposées à une pression importante (talon et avant pied) dans l'étude rétrospective de Minagawa et al.[50].

Dans les antécédents de nos patients, la notion de traumatisme du pied est retrouvée chez 10 patients (62%) qui ont développé un mélanome de type acro-lentigineux sur un total de 16 cas.

1.6. Activité humaine :

Les activités humaines représentent un facteur de risque sous-estimé mais néanmoins considérablement présent. En effet, la technologie nucléaire produit des rayonnements ionisants susceptibles à long terme d'induire des mélanomes.

De plus, les métiers de l'agriculture constituent également des métiers à risque, à la fois par les expositions longues et répétées au rayonnement solaire, par le manque de protection vis-à-vis du soleil, et par l'usage massif de pesticides qui peuvent être responsables d'altérations d'ADN, de mutations et d'un stress oxydatif favorisant la carcinogenèse[51].

Ainsi, les agriculteurs représentent à eux seuls 26% des cas de notre série.

V-ÉTUDE CLINIQUE:

1-Diagnostic clinique:

a-Méthode ABCDE :

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit la règle ABCDE. Cette règle a été proposée en 1985 par Friedmann (initialement «ABCD»), et avait pour but de former les médecins et la population générale à la détection précoce des mélanomes. En 2004 est ajoutée la notion fondamentale d'évolutivité, caractérisée par tout changement de taille, forme, relief et couleur, qui doit retenir l'attention en priorité et place au premier plan l'interrogatoire du patient [52].

Toute lésion est considérée suspecte si elle englobe un des critères cliniques suivants:

- _ une lésion asymétrique(A)
- _ une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques
- _ une lésion à couleur (C) inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)
- _ une lésion avec un diamètre (D) supérieur à 6mm (critère non spécifique) ; toute croissance dans un nævus mérite une évaluation
- _ une lésion d'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief).

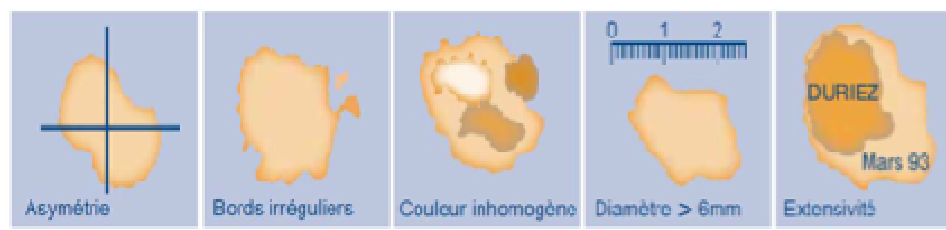


Figure 17: Règle ABCDE du mélanome[53].

b-Méthode Glasgow :

Cette méthode est basée sur l'analyse de critères d'évolution. Il existe 3 critères majeurs : le changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue ou la croissance d'une lésion nouvelle, ainsi que de 4 critères mineurs : un diamètre ≥ 7 mm, une inflammation, une ulcération ou des saignements et des changements dans la sensibilité de la lésion[54].

c-Méthode cognitive visuelle :

Elle est basée sur la reconnaissance globale du signe du « vilain petit canard » c'est à dire qu'une lésion sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient [54].

Enfin, l'examen par le patient lui-même permet d'améliorer le dépistage de façon significative, particulièrement des mélanomes les plus dangereux.

L'identification d'un mélanome par ces différentes méthodes reste cependant difficile pour les mélanomes in situ, de petite taille, pour les formes nodulaires et achromiques d'où l'intérêt de la dermatoscopie.

d-Dermatoscopie :

Malgré sa technologie sommaire, ce petit instrument utilisant une lumière blanche et une loupe (généralement $\times 10$ ou $\times 20$) a révolutionné le diagnostic du mélanome. La méta-analyse de neuf études démontre que la sensibilité pour le diagnostic du mélanome cutané avec un examen à l'œil nu est estimée à 71% versus 90% avec la dermatoscopie; la spécificité est estimée à 81% versus 90 % respectivement[55].

Cet outil diagnostique a prouvé son utilité en pratique courante: il permet de diminuer le ratio lésions bénignes/malignes enlevées et de diminuer le nombre d'exérèses (de 15,6 à 9 %, dans l'étude de Carli et al.)[56].

2-Aspects cliniques :

a- Le mélanome acro-lentigineux :

Le mélanome acro-lentigineux représente 4 à 10 % des mélanomes chez les caucasiens contre plus de 50 % chez les populations asiatiques et noires.

Son lieu d'élection est la région palmo-plantaire et unguéale.

Au niveau palmo-plantaire, il se présente sous forme d'une lésion pigmentée hétérogène à contours irréguliers, plane et lisse. A un stade évolué, des nodules apparaissent et la lésion s'ulcère.

Au niveau de l'ongle, il a l'aspect d'une bande longitudinale, mais il peut être achromique et ressemble parfois à une dystrophie unguéale avec ulcération. Les signes cliniques évocateurs sont : une bande mélanique de plus de 6 mm de large, un élargissement proximal, une irrégularité de la pigmentation, une extension péri-unguéale de la pigmentation (signe de Hutchinson) [57].

A la dermatoscopie, la présence de micro-ondes irrégulières dans leur épaisseur, leur parallélisme ou leur espacement au sein de la bande pigmentée principale est un critère tout à fait évocateur de mélanome unguéal.

La présence d'un patron multicolore irrégulier permet de suggérer la malignité d'une lésion pigmentée palmo-plantaire[58].

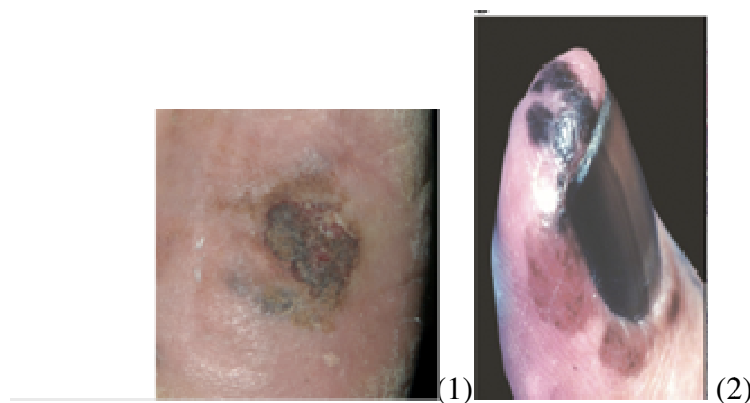


Figure 18: Aspect clinique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau plantaire(1) et au niveau unguéal (2) : [59 ; 60]

b- Le mélanome de type SSM:

Le mélanome superficiel extensif (SSM ou *Superficial Spreading Melanoma*) représente 70 à 80 % des cas. Il est lié à des coups de soleil importants, en particulier durant l'enfance et/ou sur les peaux sensibles (phototypes I et II). Il se développe sur tout le tégument, mais le plus souvent sur le cou, la partie supérieure du tronc ou les membres inférieurs [61].

Il évolue en 2 temps:

- Une phase horizontale (très longue) où la lésion initiale mesure 5 à 10 mm de diamètre. C'est une tache pigmentée de couleur inhomogène, irrégulière, asymétrique, qui se modifie avec apparition de zones dépigmentées donnant un aspect caractéristique de lésion polychrome à contours irréguliers.
- Une phase verticale invasive où un nodule apparaît lorsque la tache atteint 15 à 35 mm. Ce nodule est de couleur uniforme (bleu noir, noir, rose), à croissance rapide, siégeant n'importe où dans la tache, pouvant s'ulcérer, saigner ou suinter.

A la dermatoscopie, on note la présence d'un réseau pigmentaire atypique fait de couleurs multiples, d'un voile blanc bleu et de pseudopodes.



Figure 19: Aspect clinique et dermatoscopique du mélanome de type SSM [61]

c- Le mélanome nodulaire :

L'incidence moyenne du mélanome nodulaire est estimée à 15%. Il s'observe entre 40 et 50 ans, touchant autant l'homme que la femme.

Il est de siège ubiquitaire et peut se développer sur des zones couvertes ou non.

Cliniquement, il se présente sous la forme d'un nodule hémisphérique ou polypode à base large, de taille variable, asymétrique avec des contours irréguliers. Sa surface est lisse et l'ulcération est fréquente. Des vaisseaux linéaires et irréguliers ainsi que des globules isolés sont visibles à la dermatoscopie[61].



Figure 20: Aspect clinique et dermatoscopique d'un mélanome nodulaire [61].

d- Mélanome de Dubreuilh:

Lié à des expositions répétées aux rayons ultraviolets, il apparaît généralement sur les zones exposées : visage, cou, dos des mains et des avant-bras. Le mélanome de Dubreuilh représente 4 à 15 % des cas et est essentiellement superficiel. Il touche surtout le sujet âgé entre 65 et 80 ans.[62]

Cliniquement, il se présente comme une lésion maculeuse pigmentée à bords irréguliers s'étendant horizontalement pendant 10 à 20 ans. La lésion évoluée se manifeste par l'apparition d'un nodule ou d'une induration focale sur la tache pigmentée. Le diagnostic est souvent tardif au moment de l'ulcération ou de l'hémorragie.

A la dermatoscopie, l'envahissement des follicules pileux par des structures pigmentaires est évocateur du mélanome de Dubreuilh.

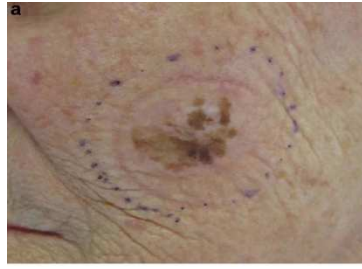


Figure 21: Aspect clinique d'un mélanome de Dubreuilh[63].

e-Autres formes de mélanome:

1.1-Mélanome « naevoïde »:

Le mélanome naevoïde est une variante rare du mélanome qui peut facilement être confondu avec un nævus mélanocytaire bénin. Il prédomine chez le sexe masculin et est le plus souvent diagnostiqué entre 51 et 57 ans. Cliniquement, il se présente comme un nodule ou papule pigmenté avec un diamètre supérieur à 1cm et est localisé au niveau du cou et des membres inférieurs[64].

La taille lésionnelle et l'aspect clinique (asymétrie lésionnelle, contours irréguliers, coloration hétérogène) plaident pour la malignité.

1.2- Mélanome desmoplastique :

Le mélanome desmoplastique est une forme rare de mélanome, représentant moins de 1% des mélanomes.

Dans les diverses séries de la littérature, le MD est décrit comme une lésion nodulaire indurée et indolore, d'évolution lente, souvent achromique [65].

1.3- Mélanome achromique :

Le mélanome malin achromique représente 1,8 à 8,1 % des mélanomes malins cutanés.

De diagnostic clinique difficile et souvent tardif, le mélanome achromique se voit dans n'importe quel site. Il fait partie des formes les plus redoutables à cause du retard

diagnostique qu'il induit. Il se présente habituellement sous forme d'un nodule rosé peu spécifique [66].

VI- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU MELANOME:

1- Moyens d'étude :

a-Techniques de prélèvements :

1.1. Biopsie exérèse :

L'exérèse doit être complète, emportant la tumeur dans son entier et ses berges; bien orientée (car les coupes obliques augmentent artificiellement la mesure de l'épaisseur). Elle permet de renseigner sur les facteurs pronostiques de la lésion.

Généralement, de nombreuses études ont démontré la supériorité de la biopsie-exérèse face aux autres types de biopsie: shave-biopsie (excision à ras) et punch-biopsie. En effet le taux de diffusion métastatique ainsi que le taux de mortalité sont diminués chez les patients ayant subi une biopsie-exérèse par rapport à ceux qui ont subi d'autres types de biopsie [67].

1.2. Biopsie :

Une simple incision-biopsie n'est pas condamnable de principe devant :

- Une lésion hyperpigmentée suspecte mais de grande taille, dont l'exérèse totale exposerait à de grands délabrements.
- Des lésions unguéales et périunguérales.

Dans ces cas, elle est réalisée sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse, la reprise chirurgicale secondaire éventuellement devrait être faite rapidement [67].

b-Etude macroscopique :

Le recueil des données macroscopiques doit être méthodique et minutieux car il sera toujours difficile de reconstituer après la coupe les paramètres manquants. La pièce sera pesée et mesurée si cela n'a pas été fait à l'état frais. Des incisions sont pratiquées de façon à obtenir des tranches

régulièrement parallèles d'un à deux millimètres d'épaisseur. L'important est d'échantillonner la tumeur en prenant à la fois les zones les plus invasives et la composante intra-épidermique latérale (témoin de la phase de croissance horizontale du mélanome).

On doit préciser la taille de la pièce et de la tumeur, son siège sa couleur, sa consistance et son aspect (ulcéré ou bourgeonnant) ainsi que l'extension aux limites de résection latérales et profondes.

La taille de la tumeur varie entre 1 à 13 cm avec une moyenne de 3,9 cm.

On note également une nette prédominance de lésion dont la taille est comprise entre 3,1 et 5 cm chez 11 cas (soit 40%).

Au moment du diagnostic, dix patients ont une lésion nodulaire, dix patients présentent une lésion ulcéro-bourgeonnante et sept patients ont une lésion ulcérée.

Les bords sont irréguliers chez 23 patients (85,2%) et bien limités chez 4 cas (14,8%).

La lésion est de couleur inhomogène chez tous les patients.

c-Examen histologique:

1.1-Affirmer la nature mélanocytaire:

Elle est aisément reconnaissable par la pigmentation mais aussi par les deux inflexions morphologiques lentigineuses et pagétoïdes caractéristiques du contingent mélanocytaire intra-épithélial.

Les mélanomes lentigineux sont caractérisés par la disposition de mélanocytes atypiques proliférant en nappe le long de la basale, de façon irrégulière, se propageant en suivant la basale des annexes, en particulier des follicules pileux. L'aspect lentigineux est le fait de deux formes anatomo-cliniques classiques : le mélanome de Dubreuilh et mélanome acro-lentigineux.

Les mélanomes pagétoïdes désignent une prolifération caractérisée sur le plan architectural par une disposition en thèques irrégulières avec des cellules isolées, en particulier celles migrant vers la surface de l'épiderme [68 ;70].

Lorsque la tumeur est achromique ou que les critères architecturaux manquent, les critères cytologiques et surtout l'immunohistochimie permettent de confirmer la nature mélanocytaire.

1.2. Critères de malignité:

Critères architecturaux :

L'affirmation de la malignité repose en premier lieu sur des critères architecturaux en particulier dans l'épiderme:

- L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par des cellules tumorales isolées est le critère majeur de malignité dans les formes pagétoïdes.
- L'asymétrie des limites latérales de la tumeur, de part et d'autre de la zone d'invasion dermique, lorsque cette dernière existe, est aussi un critère important. Cependant, dans le mélanome nodulaire, ces aspects latéraux sont quasi inexistantes et la tumeur est souvent enserrée par une hyperplasie des crêtes interpapillaires, s'enfonçant en coin au sein du derme.
- Dans le derme, le polymorphisme de la prolifération avec deux ou plusieurs populations cellulaires différentes juxtaposées sans ordre ainsi que l'absence de gradient de maturation sont d'autres critères importants de malignité [69].

Critères cytologiques :

On peut distinguer deux inflexions cytologiques schématiques, le type épithélioïde, dans les mélanomes à extension superficielle et nodulaire, et le type fusiforme dans les mélanomes lentigineux.

La présence de mitoses d'aspect atypique est très significative, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome. On utilisera les critères cytologiques principalement dans le cas de tumeur mélaniques ambiguë (mélanome naevoïde). Dans ces situations, la présence de mitoses dans les contingents les plus profonds de la tumeur constitue un argument important pour la malignité [69].

Dans notre série, l'index mitotique est à 4 mitoses / 10 champs en moyenne et le polymorphisme cellulaire est retrouvé dans la moitié des cas.

1.3. Phase de croissance :

Le mélanome a en règle :

- Une composante intra-épidermique faite de mélanocytes qui se constituent en nappe ou en thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme (phase intra-épidermique sans risque métastatique).
- Une composante dermique invasive (ou phase de croissance verticale) caractérisée par la présence de nodules ou plaques et de nombreuses figures de mitoses. Dans ce cas, il existe un risque d'invasion lympho-vasculaire et de métastases [70].



Figure 22: mélanome en phase de croissance horizontale (gauche) et verticale (droit) [71]

Dans notre série, la phase de croissance est à la fois horizontale et verticale dans 90% des cas (24 patients) et uniquement horizontale chez trois patients. Ceci peut s'expliquer par la fréquence élevée des types acro-lentigineux et nodulaires mais également par le retard de consultation.

d-Etude immunohistochimique :

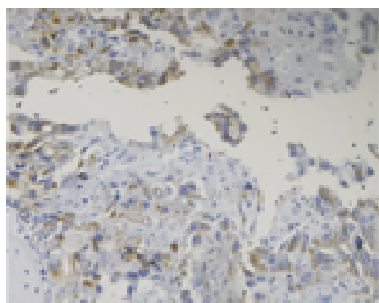
Le recours à l'immunohistochimie est indispensable dès qu'il y a un doute sur la nature mélanocytaire de la prolifération.

On distingue les anticorps considérés comme des marqueurs des cellules mélanocytaires et destinés avant tout au diagnostic différentiel entre une tumeur mélanique et une tumeur non mélanique, notamment en situation de métastase (PS100, HMB45, Mélan A) et les anticorps destinés à évaluer le potentiel évolutif des lésions mélaniques (anti-ki67 surtout).

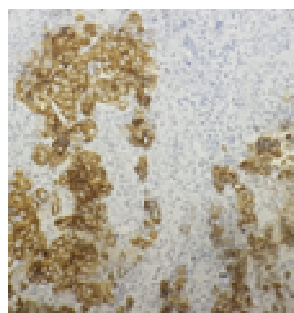
Tableau 16: Positivité des marqueurs immunohistochimiques PS100, HMB45 et MelanA selon les séries

	PS100 +	HMB45+	Melan A+
Série de Viray el al. (New Haven 2013) [72]	91,6%	63%	73,3%
Notre série	80%	70%	70%

D'après ce tableau, la PS100 apparaît comme le marqueur le plus sensible dans notre série et dans celle de Viray el al.[72] en raison de sa forte positivité (80 à 91% des cas). Les marqueurs HMB45 et Melan A sont moins sensibles que la PS100, ce qui rejoint les données de la littérature.



(1)



(2)

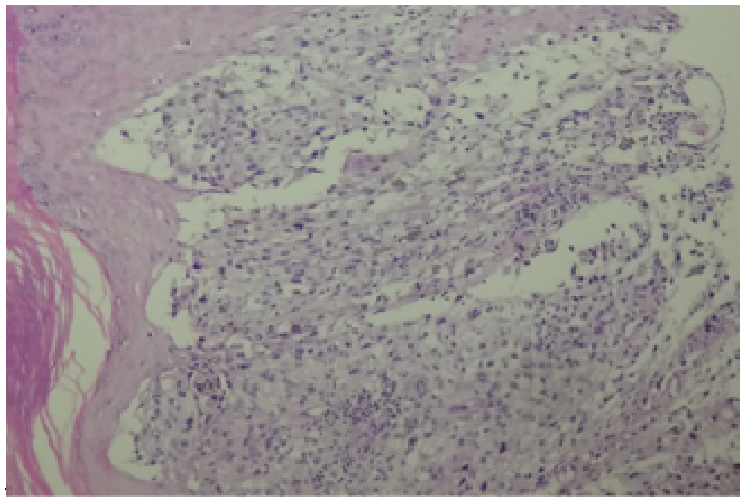
Figure 23: étude immunohistochimique montrant la positivité pour les marqueurs HMB45 (1) et Melan A (2) (laboratoire d'anatomie pathologique IBN SINA Rabat)

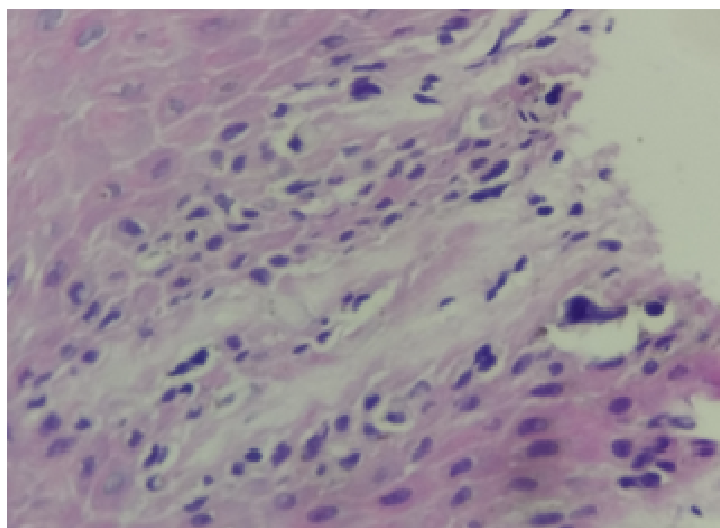
2–Classification anatomo-pathologique:

a- Mélanome acro-lentigineux :

Dans le mélanome acro-lentigineux, l'architecture de la composante intra-épidermique latérale est lentigineuse. Les mélanocytes ont peu tendance à ascensionner dans l'épiderme mais colonisent les canaux sudoripares et les accompagnent dans leur trajet dermique. On rencontre peu d'aspects pagétoïdes, mais on peut noter quelquefois la présence de thèques très irrégulières et confluentes qui ont tendance à faire protrusion dans le derme. L'épiderme est souvent hyperplasique et hyperkératosique, parfois ulcéré caractérisant la peau palmo-plantaire. La composante dermique est caractérisée par un nodule invasif, le plus souvent fusocellulaire achromatique et qui peut être ulcéré avec des mitoses plus ou moins nombreuses. [73]

Sur le plan cytologique, les mélanocytes lentigineux intra-épidermique sont atypiques à long dendrites, pléomorphes et hyperchromatiques.





(2)

Figure 24: Aspect anatomo-pathologique d'un mélanome acro-lentigineux en phase d'extension horizontale (1) et verticale (2) (laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)

Le mélanome acro-lentigineux représente près de 60% des cas dans notre série et dans celle de Bachtì [32]. En revanche, il constitue le type histologique le moins fréquent dans les différentes séries de la littérature, comme en témoigne le tableau ci dessous. Ceci peut être expliqué par la fréquence élevée des patients de phototypes III ou IV (90% des cas) dans notre série.

Tableau 17: répartition des types anatomocliniques du mélanome cutané selon les séries

	mélanome de type SSM	Lentigo malin de Dubreuilh	Mélanome nodulaire	mélanome acro-lentigineux	type histologique non précisé	mélanome noeucytoïde
Minini et al. [29] (Zurich, 2017)	41 %	14 %	16 %	0 %	21 %	0 %
Mar et al [74] (Victorie, 2013)	56 %	13 %	14 %	1 %	17 %	0 %
Avilès Izquierdo et al. [30] (Madrid, 2013)	53,5 %	15,9 %	14,9 %	6 %	8,8 %	0 %
Moreira et al [31] (Porto, 2014)	45,9 %	15,5 %	20,3 %	16,2 %	2 %	0 %

	mélanome de type SSM	Lentigo malin de Dubreuilh	Mélanome nodulaire	mélanome acro-lentigineux	type histologique non précisé	mélanome noevocytoïde
Bacchi. B [32] (Marrakech, 2005)	6 %	9 %	24 %	61 %	0	0
Notre série	4 %	4 %	26 %	59 %	4 %	4 %

b- Mélanome de type SSM :

Par définition, le SSM comporte une composante intra-épidermique latérale pagétoïde. L'épiderme est plutôt acanthosique et les mélanocytes tumoraux intra-épidermiques sont isolés ou regroupés en thèques, volumineux avec de gros nucléoles. L'invasion du derme par des cellules isolées ou groupées en petits amas est habituelle au centre de la lésion dans les mélanomes de type SSM encore en phase d'extension horizontale.

Enfin, La population qui compose le nodule est en règle d'aspect polyclonal mais peut être très monomorphe au début, elle correspond à la composante dermique [75].

Dans notre série, seulement un cas (4%) est diagnostiqué comme mélanome de type SSM en phase de croissance verticale alors qu'il constitue le 1er type histologique retrouvé dans les différentes séries européennes (tableau XV).

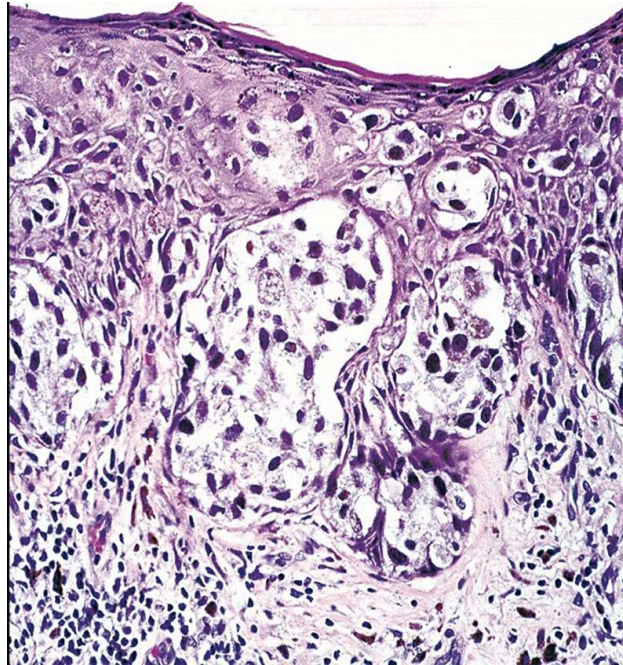


Figure 25: Aspect anatomo-pathologique d'un mélanome de type SSM [60]

c-Mélanome nodulaire :

Le mélanome nodulaire évolue en un seul temps. La croissance est verticale d'emblée par la sélection précoce d'un clone agressif.

Par définition, la composante mélanocytaire intra-épidermique latérale est absente ou très réduite. La prolifération mélanocytaire peut cependant coloniser moins de 3 crêtes, surtout si ces crêtes épidermiques sont allongées et amincies, sans faire récuser le diagnostic de mélanome nodulaire. La composante dermique est caractérisée par un nodule invasif pouvant s'ulcérer. La présence de longues crêtes épidermiques en coup d'ongle sur les bords du nodule est assez caractéristique. La population mélanocytaire est volontiers polyclonale, l'activité mitotique est souvent forte et les embolus sont fréquents [75].

Le mélanome nodulaire représente 26% des cas constituant le 2^e type histologique le plus fréquent après le mélanome acro-lentigineux. En revanche, sa fréquence est plus faible dans les autres séries de la littérature avec un taux variant de 15 à 20%.

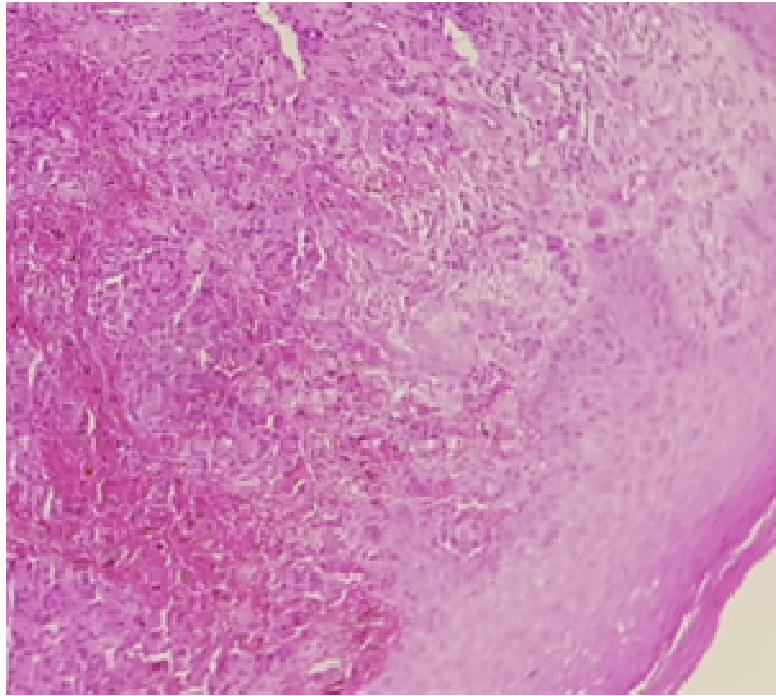


Figure 26: Coupe histologique vue au faible grossissement d'un mélanome nodulaire(laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)

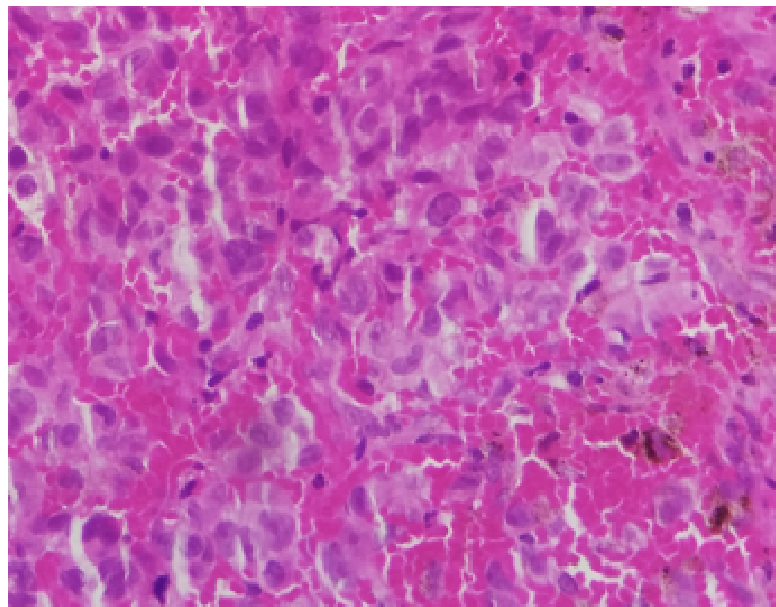


Figure 27: Coupe histologique vue à plus fort grossissement d'un mélanome nodulaire (laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina)

d- Mélanome de Dubreuilh:

La composante intra-épidermique latérale est lentigineuse avec une prolifération mélanocytaire qui s'étend aux annexes pilo-sébacées. Les mélanocytes intra-épidermiques sont volontiers pléomorphes et atypiques, l'épiderme est atrophique. La formation de thèques est habituelle au début de l'invasion du derme.

La composante dermique est caractérisée par un nodule invasif, souvent fusocellulaire, achromique et peut être ulcérée avec des mitoses souvent peu nombreuses. La stroma réaction, absente au début, se présente classiquement sous la forme d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire sous épidermique avec des mélanophages souvent nombreux [75].

Dans notre série, seul un patient (4%) a présenté un mélanome de Dubreuilh alors qu'il représente une proportion plus élevée (approximativement 15%) dans les autres séries européennes.

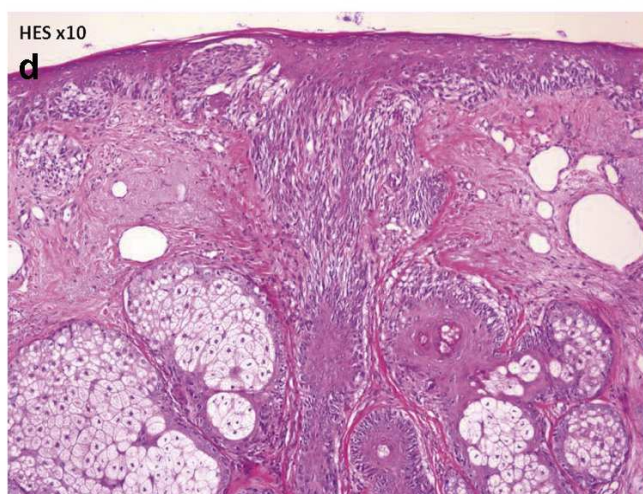


Figure 28: Aspect anatomo-pathologique de mélanome de Dubreuilh: colonisation d'un follicule pileux et des annexes sébacées et de la jonction par de nombreux mélanocytes atypiques [63].

e- Formes particulières des mélanomes :

Mélanome naevoïde :

Ils sont caractérisés par la présence d'une expansion nodulaire dans le derme réticulaire ou dans l'hypoderme et par une architecture désordonnée. Sur le plan cytologique, les mélanocytes sont plus volumineux que des naevocytes communs, irréguliers et basophiles avec des noyaux atypiques, on note la présence d'un pléomorphisme cellulaire et nucléaire. Les mitoses sont nombreuses, profondes ou atypiques. Des phénomènes de régression peuvent se voir. [76]

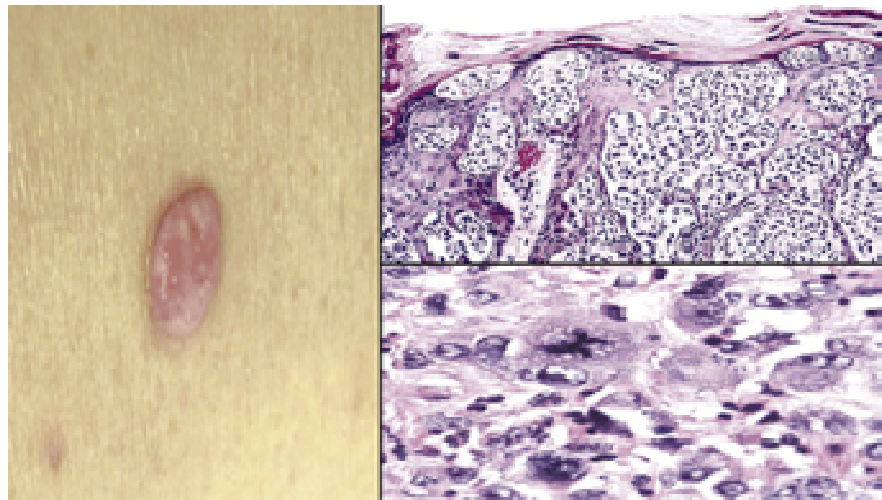


Figure 29: Aspect clinique et anatomopathologique d'un mélanome naevoïde[78]

Dans notre série, une patiente âgée de 66 ans a présenté une modification d'un nævus situé au cou et évoluant depuis 2 ans. La biopsie exérèse a objectivé la présence de plusieurs figures de mitoses profondes, des mitoses anormales et des signes de régression au niveau de la partie superficielle de la tumeur, posant le diagnostic de mélanome naevoïde avec un indice de Breslow à 6 mm et un niveau de Clark de IV.

A l'immunohistochimie, les anticorps Melan A, PS100 et HMB45 sont positifs, l'index de prolifération Ki67 est estimé à 10%. Par ailleurs, une perte d'expression de BAP1 dans les cellules épithélioïdes est identifiée au centre anti cancéreux Léon Berard à Lyon par La Fouchardière.

Dans la littérature, les tumeurs mélaniques associées à une perte de fonction BAP1 peuvent entrer dans le cadre d'un syndrome oncogénétique lié à la mutation germinale du gène suppresseur de tumeur BAP-1 qui prédispose aux mélanomes choroïdiens, cutanés, aux mésothéliomes, aux carcinomes rénaux et aux méningiomes [21].

Mélanome desmoplastique :

Dans les formes pures, la population dermique est faite de cellules fusiformes disposées en trousseaux d'orientation, variées et intriquées à un fond collagène plus ou moins dense. Les mitoses sont habituellement rares et le pigment est rare dans la population profonde.

En l'absence de composante jonctionnelle ou de contingent tumoral pigmenté, l'immunohistochimie est indispensable pour le diagnostic. La vimentine et la PS100 sont fortement positives, les anticorps HMB45, anti-Melan A sont négatifs dans leur contingent fusiforme [75].

Mélanome achromique:

Sur le plan histologique, l'association de population fusocellulaire, globocellulaire et la présence de nombreux pseudonucléoles (noyaux troués) suggèrent un mélanome. A l'immunohistochimie, la PS100 et le Melan A sont positifs tandis que HMB45 est négatif [76]. Dans notre série, il n'y a aucun cas de mélanome desmoplastique ni achromique.

3-Diagnostic différentiel:

Les diagnostics différentiels du mélanome se posent avec des lésions pigmentées malignes ou bénignes, mélanocytaires ou non.

Lorsque la lésion est mélanocytaire, il convient de déterminer sa bénignité sur des critères cliniques, dermatoscopiques et histologiques.

a- Tumeurs mélanocytaires bénignes : Nævus

Le nævus pigmentaire est le plus fréquent des diagnostics différentiels à réaliser car il peut répondre aux critères des mélanomes débutants (ABC). Ce sont des lésions bénignes

liées à la prolifération circonscrite de mélanocytes regroupés en thèques dans l'épiderme ou le derme, généralement à proximité de la jonction dermo-épidermique.

3.1.Nævus congénital géant :

Les nævus congénitaux sont présents à la naissance, leur siège est ubiquitaire et leur taille dépasse 20 cm. Les lésions sont le plus souvent planes et fortement pigmentées.

Sur le plan histologique, ils se caractérisent par une dispersion interstitielle de mélanocytes entre les faisceaux de collagène en cellules isolées et en « files indiennes » avec infiltration de l'hypoderme soit de façon lâche en suivant les septas inter-lobulaires soit de façon massive en remplaçant totalement le tissu graisseux [75].

3.2.Le nævus de Reed :

Il peut se rencontrer chez l'enfant et l'adulte. Il siège au niveau des membres et tronc. La lésion est de petite taille, (1,5 à 6mm), habituellement bien limitée, symétrique, pigmentée, en dôme avec une coloration homogène.

Certains pathologistes le considèrent comme une variante du nævus de Spitz et d'autres comme une entité à part, il se présente comme une tumeur mélanocytaire bénigne à cellules fusiformes pigmentées [76].

3.3.Le nævus de Spitz :

Il s'observe chez l'enfant et chez l'adulte, habituellement diagnostiqué avant l'âge de 30 ans. Il est de siège ubiquitaire : tronc, membres surtout inférieurs, tête et cou. Il s'agit d'une lésion papulo-nodulaire unique, bien circonscrite, symétrique, peu ou pas pigmentée, d'apparition rapide. Histologiquement, il se caractérise par une prolifération de grands mélanocytes épithélioïdes et/ou fusiformes, peu pigmentée [76].

Le nævus de Spitz mime le mélanome nævoïde d'où l'intérêt de l'immunohistochimie qui montre un index de prolifération ki67 élevé et une forte positivité des marqueurs HMB45 et PS100 dans la composante dermique du mélanome nævoïde [77].

3.4.Nævus dysplasique :

Il s'agit d'un nævus acquis, de grande taille (diamètre > 7mm), pigmenté et avec des contours irréguliers. Sur le plan histologique, on note la présence d'une hyperplasie lentigineuse avec des cellules épithélioïdes peu nombreuses. Les atypies cytologiques sont aléatoires, peu nombreuses (environ 5%) et dispersées parmi les cellules næviques « banales » [78].

3.5.Hyperplasie mélanocytaire banale :

Il est caractérisé par une prolifération mélanocytaire le plus souvent secondaire à un traumatisme ou une irritation chronique. Les mélanocytes présentent un cytoplasme clair avec des noyaux compacts disposés au niveau de la jonction dermo-épidermique. Il n'existe pas d'atypies cytologiques. L'hyperplasie mélanocytaire est fréquente et peut être interprétée comme un mélanome in situ.

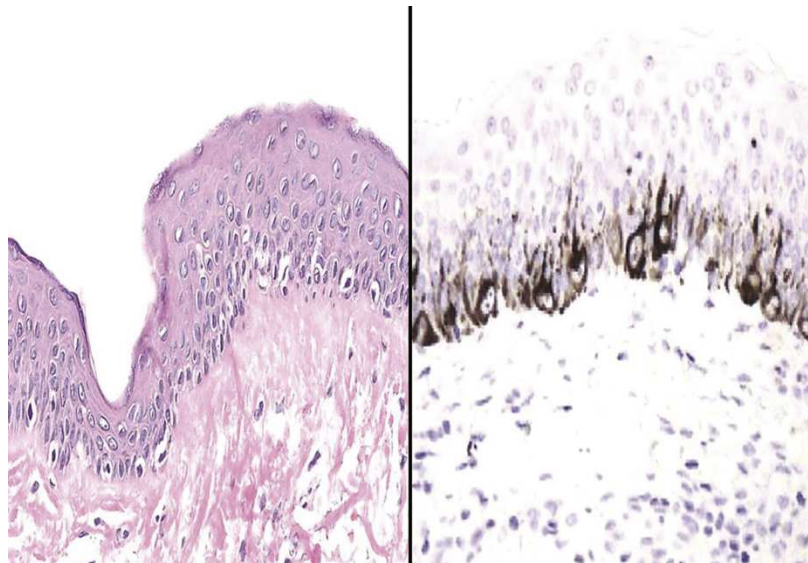


Figure 30: hyperplasie mélanocytaire banale[78].

3.6.Lentigo-sénile :

Il s'agit d'une tache pigmentée, unique, plane, aux contours irréguliers, de grande taille (jusqu'à 3 cm) et de siège ubiquitaire. Histologiquement, l'épiderme est atrophique (ou

quelquefois papillomateux) avec un derme élastosique. Les mélanocytes de taille augmentée se multiplient sur un mode lentigineux. Il peut être confondu avec un mélanome de Dubreuilh [75].

3.7.Nævus acral :

Le diagnostic différentiel est assez facile car ce nævus est très souvent de plus petite taille, se voit chez un enfant ou un adulte jeune, comporte peu d'atypies et l'architecture est organoïde. La réaction inflammatoire est discrète.

3.8.Nævus bleucellulaire :

Il s'observe depuis l'enfance jusqu'à un âge très avancé. Son siège d'élection est la région sacrée et peut se voir également au niveau de la tête et des membres.

Cliniquement, il s'agit d'un nodule assez limité, plus ou moins bombé de grande taille. Il peut être de couleur chair ou très foncée.

Histologiquement, la lésion derme-épidermique est relativement volumineuse, plus ou moins pigmentée, nettement cellulaire avec un contingent dermique assez mal limité qui refoule l'hypoderme. Les mitoses sont rares et non atypiques.

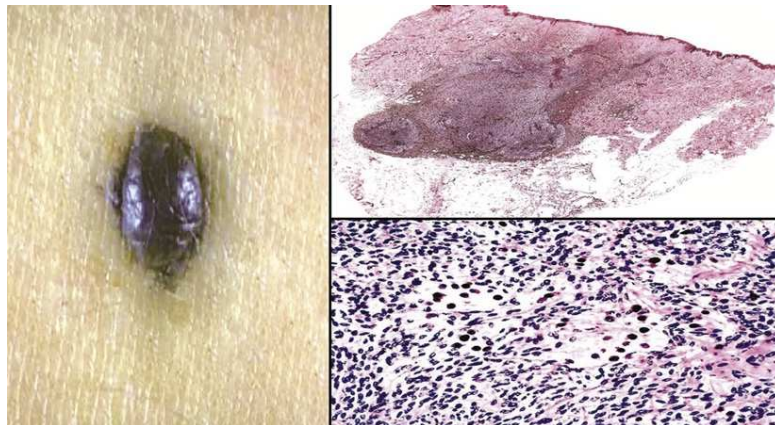


Figure 31: Aspect clinique et histologique d'un nævus bleu [78]

b- Lésions non mélaniques:

3.1.La kératose séborrhéique irritée:

Les lésions se situent sur les régions séborrhéiques du visage et du tronc, leur surface est verruqueuse et criblée de bouchons kératosiques caractéristiques. La dermatoscopie permet aisément le diagnostic (présence de milia et de comédons). A l'histologie, il s'agit d'une lésion verruqueuse avec hyperplasie épidermique (Hyperkératose, acanthose, papillomatose) au dépend des couches profondes de l'épiderme [79].

3.2.Histiocytofibrome :

Il s'agit d'une lésion cutanée élevée ou pédiculée, isolée, de croissance lente, de petite taille (en règle inférieure à 3 cm) de teinte rouge ou foncée. Elle siège habituellement sur les jambes.

Histologiquement, La lésion est située au niveau du derme (atteinte possible du tissu sous cutané) et est mal limitée en périphérie. Elle s'accompagne d'un épaissement de l'épiderme et d'une pigmentation de la basale.

La cellularité est variable et la lésion est plus ou moins riche en collagène. Habituellement, il n'y a pas d'atypie nucléaire et peu de mitoses.

A l'immunohistochimie, les cellules expriment la CD163 et sont négatifs pour la PS100.



Figure 32: Histiocytofibrome mimant un mélanome achromique [78]

3.3.Carcinome basocellulaire pigmenté :

Il siège sur les zones photoexposées (visage et tronc). Il existe plusieurs formes cliniques : plan cicatriciel, superficiel, nodulaire, ulcérant, sclérodermique. Toutes ces formes peuvent être pigmentées; on parle de carcinome basocellulaire pigmenté (ou tatoué).

La pigmentation est liée à l'accumulation de mélanine dans les mélanocytes et les kératinocytes présents dans les foyers tumoraux. La mélanine est aussi phagocytée par les macrophages dermiques [79].

3.4.Carcinome épidermoïde :

Le carcinome épidermoïde invasif apparaît surtout après 60ans, le plus souvent chez l'homme. Il peut s'agir d'une lésion croûteuse, indurée avec ulcération centrale ou une lésion végétante ou bourgeonnante.

Histologiquement, on note une prolifération de cellules kératinocytaires de grande taille organisées en lobules ou en travées de disposition anarchique. La tumeur envahit le derme voire l'hypoderme au sein d'un stroma-inflammatoire.

A l'immunohistochimie, les cellules tumorales expriment la cytokératine, l'antigène épithélial de membrane, la P63 et la P40 [80].

3.5.Fibroxanthome atypique :

Le fibroxanthome atypique est une tumeur qui atteint le sujet âgé au niveau des zones photo-exposées (visage et cou). Elle se manifeste par un nodule unique, polypoïde, parfois ulcéré, de petite taille (< 15 mm).

Histologiquement, cette tumeur siège au niveau du derme, arrive souvent au contact de l'épiderme qui peut être atrophique ou ulcéré et infiltre peu l'hypoderme. Elle s'accompagne souvent de signes histologiques de dégénérescence actinique. Les cellules sont souvent très pléomorphes, atypiques, avec de nombreuses mitoses souvent atypiques.

Il doit être distingué du mélanome desmoplastique d'où l'intérêt de l'immunohistochimie. Le fibroxanthome est positif pour la vimentine, le CD10 et CD117 et négatif pour HMB45 et PS100 [80].

VII-BILAN D'EXTENSION:

1- Clinique:

Les recommandations sont toutes concordantes pour ne pas proposer d'examen radiologique systématique dans le bilan initial.

Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche les antécédents familiaux ou personnels de mélanome et d'autres cancers cutanés ainsi que les signes fonctionnels de dissémination.

Ensuite, un examen clinique complet est réalisé, il consiste en :

- L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital ou de nævus atypique (éventuellement complétée par une dermatoscopie).

- La palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies.

- un examen clinique général.

Dans notre série, on retrouve des adénopathies inguinales homolatérales et/ou bilatérales chez six cas, une adénopathie latéro-cervicale et sus claviculaire droite chez un cas ainsi que des métastases cutanées chez deux cas.

2- Paraclinique:

Les explorations complémentaires réalisées sont:

a-Échographie abdominale :

L'échographie abdominale permet de détecter la présence de métastases viscérales et d'adénopathies abdominales. Elle est recommandée pour le dépistage de métastases hépatiques et peut guider une biopsie.

Dans notre série, l'échographie abdominale est réalisée chez 4 patients et est sans particularité.

b- L'échographie des aires ganglionnaires :

L'échographie haute résolution est indispensable pour analyser tous les aspects de la diffusion locorégionale du mélanome. La méta-analyse de Bafounta et al. (2004) a démontré

la meilleure sensibilité de l'échographie par rapport à l'examen clinique seul pour la détection des métastases ganglionnaires avec un meilleur pouvoir discriminant bénin / malin que la palpation clinique.[82]

L'échographie des aires ganglionnaires est réalisée chez 17 patients. Des adénopathies inguinales homo ou bilatérales sont retrouvées chez 8 cas, des adénopathies axillaires bilatérales se sont développées chez deux cas, des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales sont présentes chez un cas. Par ailleurs, l'échographie est sans particularité chez 3 cas.

c- La TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle est utilisée pour l'évaluation des sites potentiels métastatiques au niveau du cerveau, des poumons, des ganglions lymphatiques et du foie et est indiquée chez certains patients à haut risque avec des tumeurs épaisses, ulcérées. Le scanner TAP est plus sensible dans la détection des métastases pulmonaires et dans la recherche des adénopathies médiastinales et hilaires comparé aux autres examens radiologiques [81].

Dans notre série, elle est réalisée chez tous les patients et a objectivé des métastases hépatiques chez trois cas, des métastases pulmonaires chez cinq cas, des métastases ganglionnaires chez onze cas, des métastases cérébrales chez un cas. Par ailleurs, elle est sans particularité chez quinze patients.

d- Place de la tomographie par émission de positons (TEP au ^{18}FDG) :

Les cellules cancéreuses du mélanome ont une forte avidité pour le ^{18}FDG (analogue du glucose, marqué à l'aide du fluor 18, un émetteur de positons), et la TEP au ^{18}FDG est donc performante dans le mélanome. Elle bénéficie d'une sensibilité élevée, variant dans les différentes séries de la littérature entre 74 % et 100 %. Sa supériorité par rapport à tous les autres examens d'imagerie a de nombreuses fois été démontrée, principalement sur les localisations ganglionnaires, osseuses et cutanées de mélanome [83 ; 84].

Dans la méta-analyse de Krug et al., la sensibilité de l'examen est évaluée à 83 % et la spécificité à 85 %. La prise en charge des patients est modifiée dans 33 % des cas. Les performances ont été optimales lorsque le bilan d'extension est effectué pour les patients de stade III ou IV [85].

La TEP au FDG est supérieure au scanner thoraco-abdomino-pelvien en termes de sensibilité et de spécificité. Néanmoins, il est difficile de proposer préférentiellement la TEP ou une TDM TAP, en raison de l'hétérogénéité de la disponibilité des équipements sur le territoire.

Dans notre série, seuls deux patients ont bénéficié de cet examen objectivant des foyers métastatiques osseux diffus.

e- Place de l'IRM:

L'IRM est particulièrement performante pour la détection des métastases cérébrales et hépatiques comparé à la TDM et au TEP-FDG [86 ; 87].

Elle présente également une sensibilité supérieure à la TEP-FDG (94 % vs 78 %) pour la détection des localisations osseuses primitives ou secondaires [88].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une IRM.

3-Classification:

L'étude histopathologique de la lésion et le bilan d'extension initial éventuellement complété par l'étude du ganglion sentinelle, permettent de définir le stade de la maladie.

En 2017, l'AJCC a publié une nouvelle classification apportant ainsi quelques modifications à la classification AJCC de 2009. Les stades T1 sont désormais subdivisés en Breslow < 0,8 mm et > 0,8 mm. Les mitoses ont disparu de la nouvelle classification et l'épaisseur de la tumeur est mesurée en millimètre, arrondie à une décimale.

a-Classification TNM des mélanomes cutanés (AJCC 2017)[89]

-Classification tumorale T

T catégorie	Breslow	Ulcération
TX	ne peut être évaluée	Non applicable
T0	pas d'évidence de tumeur primitive	Non applicable
Tis	Mélanome in situ	Non applicable
T1	< 1 mm	inconnu/ non précisé
T1a	< 0,8mm	Sans ulcération
T1b	<0,8mm, 0,8-1mm	avec ulcération avec ou sans ulcération
T2	>1mm -2,0 mm	inconnu/ non précisé
T2a	>1mm -2,0 mm	Sans ulcération
T2b	>1mm -2,0 mm	avec ulcération
T3	> 2mm-4,0 mm	inconnu/ non précisé
T3a	> 2mm- 4,0 mm	sans ulcération
T3b	> 2mm- 4,0 mm	avec ulcération
T4	> 4,0 mm	inconnu/ non précisé
T4a	> 4,0 mm	Sans ulcération
T4b	> 4,0 mm	avec ulcération

-Classification ganglionnaire : N

Les micrométastases sont des métastases occultes, diagnostiquées après biopsie du ganglion sentinelle.

Les macrométastases sont définies comme des ganglions métastatiques cliniquement décelables et confirmés histologiquement.

N catégorie	Envahissement ganglionnaire	Métastases en transit et/ou satellites et/ou microsatellites
NX	Non précisé	Non
N0	absence d'envahissement ganglionnaire	Non
N1	1 ganglion envahi N1a: Micrométastase N1b: Macrométastase N1c : Absence d'envahissement ganglionnaire	Absence Absence Présence
N2	2 à 3 ganglions envahis N2a : Micrométastases N2b : Macrométastases N2c : Une micrométastase ou macrométastase	Absence Absence c: Présence
N3	≥ 4 ganglions envahis N2a : Micrométastases N2b : Macrométastases ou présence d'un ou plusieurs ganglion(s) adhérent(s) N2c : Au moins 2 micrométastases ou 2 macrométastases ou présence d'un ou plusieurs ganglion(s) adhérent(s)	Absence Absence Présence

-Classification métastases : M

M classification	Site des métastases	Taux de LDH
M1a	Métastases cutanées / sous cutanées, ganglionnaires au-delà de l'aire ganglionnaire régionale	(0): normal (1): élevé
M1b	métastases pulmonaires	(0): normal (1): élevé
M1c	Métastases viscérales	(0): normal (1): élevé
M1d	métastases cérébrales	(0): normal (1): élevé

b- Classification en stades pronostiques

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
stade IIA	T2b ou T3a	N0	M0
stade IIB	T3b, T4a ou T4b	N0	M0
stade IIC	T0	N1b, N1c	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a N2a	M0
Stade IIIB	T1ab-2a T2b-3a	N1b/c N1a-2b	M0 M0
Stade IIIC	T1a-3a T3b/T4a T4b	N2cou N3a-c Tout N $\geq$ 1 N1a-2c	M0 M0 M0 M0
Stade IIID	T4b	N3a-c	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

Dans notre série, on retrouve deux patients classés en stade I (7%), treize patients en stade II (48 %), quatre cas en stade III (15 %) et huit cas en stade IV (30 %).

Tableau 18: répartition des stades tumoraux selon les séries

Stades	Moreira et al. [31] (Porto-2014)	Notre série
0	18,5 %	0 %
IA	24 %	3,5 %
IB	18,5 %	3,5 %
IIA	8,9 %	11 %
IIB	6,2 %	26 %
IIC	3,4 %	11 %
IIIA	2,1 %	3,5 %
IIIB	4,1 %	11,5 %
IIIC	3,4 %	0 %
IV	11 %	30 %
Non précisé	2 %	0 %

D'après le tableau, nous remarquons que les stades II (48%) et IV (30%) sont les plus fréquents dans notre étude alors que dans la série de Moreira et al [31], les stades in situ et I représentent près 2/3 des cas de mélanomes. Ceci témoigne du caractère avancé des mélanomes dans notre série dû au délai tardif de consultation.

4- Indications des examens complémentaires:

- Aux stades IA et IB : aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé.
- Aux stades IIA et IIB : il est recommandé de réaliser une échographie ganglionnaire.
- Aux stades IIC et IIIA : il est recommandé de réaliser une échographie ganglionnaire de l'aire de drainage et un examen d'imagerie par scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDG-TEP-TDM, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant le curage en stade IIIA.

- Aux stades IIIB et IIIC: il est recommandé de réaliser un 18FDG-TEP-TDM ou un scanner thoracique, abdominal pelvien et cérébral et une échographie ganglionnaire [90].

VIII- TRAITEMENT:

La stratégie thérapeutique à adopter est définie suite à un bilan pré-thérapeutique, après discussion en RCP et avec l'accord du patient. La tumeur, son type histologique, son stade et l'état de santé global du patient sont des critères qui interviennent dans sa mise en place.

Pour les patients atteints de tumeur de bas stade, son but est curatif.

Pour les patients atteints de mélanomes de plus haut stade, l'objectif est de ralentir la progression, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

1-Traitement du mélanome du stade I à III:

a-Exérèse chirurgicale:

Le seul traitement curatif pour un patient atteint de mélanome cutané primitif est la chirurgie. Selon une étude prospective randomisée, il n'y a pas de place pour des marges d'exérèse latérales supérieures à 2 centimètres [91].

D'après les recommandations 2016, ces marges d'exérèse latérales cliniques pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome (indice de Breslow)[90]:

- Mélanome in situ : marge 0.5 cm.
- Dubreuilh in situ : marge 1 cm ou contrôle histologique strict des berges.
- Mélanome 0.1 – 1 mm : marge 1 cm.
- Mélanome 1.01 – 2 mm : marge 1 à 2 cm.
- Mélanome > 2 mm : marge 2 cm.

Dans le mélanome de Dubreuilh, une marge de 1 centimètre est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une

marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, c'est-à-dire chirurgie avec contrôle extemporané des berges ou chirurgie en deux temps.

Les marges profondes ne sont pas précisées dans les « Standard Option et Recommandations ». Le consensus est de pratiquer l'exérèse jusqu'à l'aponévrose musculaire ou la structure sous-jacente sans l'inclure.

Dans notre série, 25 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale avec des marges d'exérèse latérales variant entre 3 mm et 3 cm et les marges de sécurité de l'exérèse profonde emportant tout l'hypoderme. Ainsi, l'exérèse chirurgicale est passée en zone saine chez 18 patients et en zone tumorale chez 7 patients.

b-Recherche du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle permet une stratification précise des mélanomes et permet de connaître le statut ganglionnaire d'une maladie a priori localisée, elle ne sera donc pas indiquée en cas d'envahissement métastatique ganglionnaire ou extra-ganglionnaire déjà connu.

Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec l'épaisseur du mélanome [92] :

- Pour les mélanomes « fins » (< 1mm), la procédure de recherche du ganglion sentinelle est optionnelle tant pour les recommandations américaines qu'européennes [93 ; 94]. Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 1 à 5 %. La présence de facteurs de mauvais pronostic, tel que l'ulcération tumorale ou un index mitotique élevé (stade T1b), doit par contre motiver un recours à la technique du ganglion sentinelle.
- Pour les mélanomes d'épaisseur « intermédiaire » (1–4 mm), le risque d'envahissement ganglionnaire varie entre 8 et 30 %. La procédure de recherche et d'exérèse du ganglion sentinelle dans cette situation est indiquée.
- Pour les mélanomes « épais » (>4mm), le risque de métastase ganglionnaire est élevé, supérieur à 35 %. La technique du ganglion sentinelle est indiquée.

Lorsque la technique est réalisée et qu'il est mis en évidence un ganglion sentinelle positif l'attitude est le plus souvent de proposer un curage ganglionnaire immédiat mais celle-ci ne repose sur aucun niveau de preuve.

Dans notre série, la technique de recherche de ganglion sentinelle est réalisée chez seulement deux patients avec à l'examen extemporané la présence de ganglions métastatiques. L'indice de Breslow est supérieur à 4 mm chez ces 2 patients.

c-Curage ganglionnaire :

Le traitement des métastases ganglionnaires est le curage radical. Il consiste en le retrait des ganglions lymphatiques drainant la tumeur primitive.

Pour la région inguinale, il s'agit d'un curage inguino-iliaque. Pour les mélanomes du visage, une parotidectomie superficielle peut être nécessaire associée à un curage jugulo-carotidien.

Dans notre série, six patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire.

d-Traitement adjuvant:

1.1. Immunothérapie :

Elle peut être proposée afin de diminuer le risque de récurrence dans les mélanomes de stade II à III. L'immunothérapie par interféron alpha a pour objectif de stimuler les défenses immunitaires du patient grâce à ses propriétés immunomodulatrices et anti-prolifératives.

Il s'adresse donc aux cas de mélanome à haut risque tels que définis par les critères pronostiques ; une épaisseur de Breslow de plus de 1,5 mm et/ou une métastase ganglionnaire microscopique (ganglion sentinelle positif) ou macroscopique.

Plusieurs essais randomisés testant l'interféron-alpha en traitement adjuvant dans le mélanome pour les stades II et III ont été publiés dont la méta-analyse de Mocellin qui a montré que la survie sans récurrence et la survie globale est meilleure dans le groupe interféron avec un risque relatif qui est respectivement de 0,83 et 0,91[95].

Dans notre série, l'immunothérapie n'a pas été instaurée. En revanche, deux patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant à base de chimiothérapie après curage ganglionnaire.

1.2. Radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage positif

La radiothérapie adjuvante après curage N+ est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs supérieur à 3) et non métastatiques à distance.

Dans une étude prospective, l'adjonction d'une irradiation permet de faire baisser le taux de récurrence locale de 31 à 19 % sans bénéfice en terme de survie globale [96].

2-Traitement du mélanome du stade III inopérable et IV :

L'objectif du traitement est principalement palliatif. La réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de BRAF V600 doit être systématique et est un préalable au choix thérapeutique. Elle peut être réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles [101].

a-Traitement médical :

2.1.Immunothérapie :

- L'ipilimumab est un anticorps monoclonal anti CTLA-4 qui restaure l'activation des lymphocytes et conduit de manière indirecte à la mort des cellules tumorales. Pionnier dans la génération nouvelle d'immunothérapie efficace, il s'agit du premier traitement à avoir montré une amélioration de la survie globale et du taux de réponse des patients porteurs de mélanome métastatique [97].
- Le nivolumab et le pembrolizumab sont deux anticorps anti-PD1 qui ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des patients atteints de mélanome non résectable ou métastatique, quel que soit leur statut mutationnel vis-à-vis de BRAF. Dans une étude récente, le taux de réponse tumorale montre une supériorité de la combinaison (nivolumab et ipilimumab) avec 57,6 % de réponses objectives versus 43,7 % pour le nivolumab et 19 % pour l'ipilimumab au dépit d'une toxicité plus sévère en cas d'association [98].

-

2.2. Thérapie ciblée:

Il s'agit d'un traitement récemment développé afin de traiter de manière spécifique les cellules cancéreuses, tout en préservant les cellules saines du proche environnement.

Les médicaments utilisés comme thérapies ciblées dans les stades III et IV du mélanome métastatique non résecable sont :

- L'inhibiteur de BRAF muté (vemurafenib et dabrafénib) a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence par rapport à la chimiothérapie. Une étude comparant le vemurafenib à la chimiothérapie (dacarbazine) a montré un taux de réponse élevé des anti BRAF estimé à 48% (versus 5%)[99] .
- L'inhibiteur de MEK (Trametinib et **cobimétinib**) inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2, est utilisé chez les malades NRAS mutés et ne montre pas de bénéfice en survie globale, mais des taux de réponses élevés et un bénéfice en survie sans progression comparé à la chimiothérapie[100].

Afin de diminuer les effets indésirables observés en monothérapie et de retarder l'émergence de résistances, l'utilisation des inhibiteurs de BRAF et MEK en bithérapie est vivement recommandée.

b-Chirurgie:

La résection chirurgicale complète, lorsqu'elle s'avère réalisable, reste recommandée quelle que soit la localisation des métastases même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.

c-Chimiothérapie:

La chimiothérapie cytotoxique fait encore partie de l'arsenal thérapeutique : la dacarbazine est la molécule la plus utilisée. Elle est indiquée pour traiter un mélanome avancé mais elle n'est pas souvent utilisée comme traitement de 1ère ligne dans les autres équipes du monde car les nouvelles formes de l'immunothérapie et les médicaments ciblés sont devenus disponibles dans ces pays et ont montré une meilleure efficacité.

Dans notre étude, quatre patients ont été adressés à l'institut national d'oncologie pour un traitement palliatif à base de chimiothérapie.

d-Radiothérapie :

Elle peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables.

Par contre, la place de la radiothérapie pan-encéphalique est amenée à se réduire en raison des risques sur le parenchyme sain avec de possibles détériorations des fonctions cognitives chez des malades.

e-Stratégie thérapeutique :

1.1. En l'absence de métastases cérébrales:

Le traitement systémique repose sur l'existence ou non de la mutation BRAF V600 (Fig. 33):

En l'absence de mutation :

- Les anti PD1 (nivolumab et pembrolizumab) sont recommandés en 1^{ère} intention.
- En 2^{ème} intention, l'ipilimumab (CTL-A4) est proposé comme option thérapeutique.

En présence de mutation :

- Le traitement de référence est l'association anti BRAF-anti MEK
- En 2^{ème} intention, les anti PD-1 peuvent être proposés.

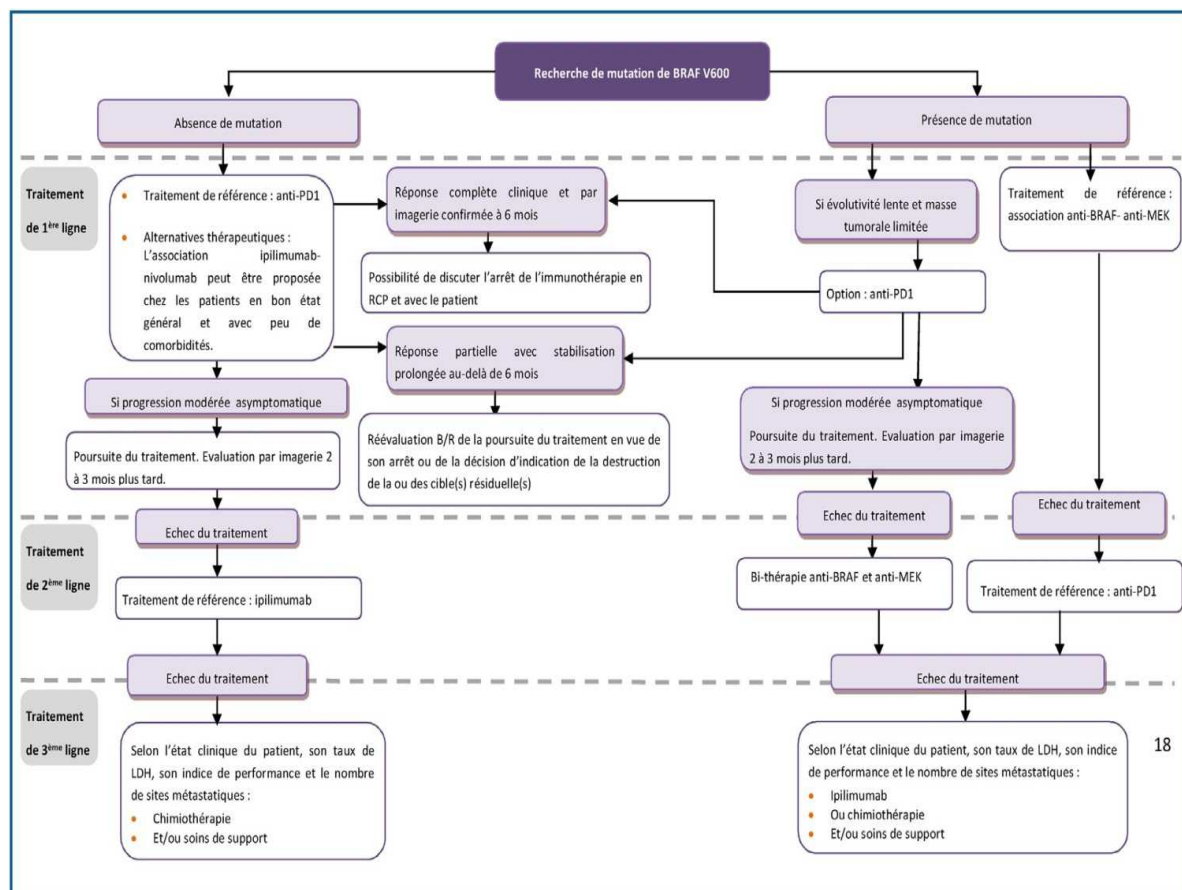


Figure 33: Traitement systémique de 1ère, 2ème et 3ème ligne des mélanomes cutanés métastatiques non résécables (stade III inopérable et stade IV) hors métastase cérébrale [101].

1.2. En présence de métastases cérébrales :

Devant un patient porteur de métastases cérébrales, deux situations sont à distinguer (Fig. 34) :

- En cas de métastase cérébrale unique (ou peu de métastases : 1 à 5 maximum) : le traitement de 1^{ère} intention à privilégier est le traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie à discuter en RCP). Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'ajouter un traitement systémique choisi en fonction du statut mutationnel de la tumeur.

- Encas de métastases cérébrales multiples, et surtout s'il existe aussi des métastases extra-cérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique choisi selon le statut

mutationnel de la tumeur. L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfice/risque et de la symptomatologie clinique.

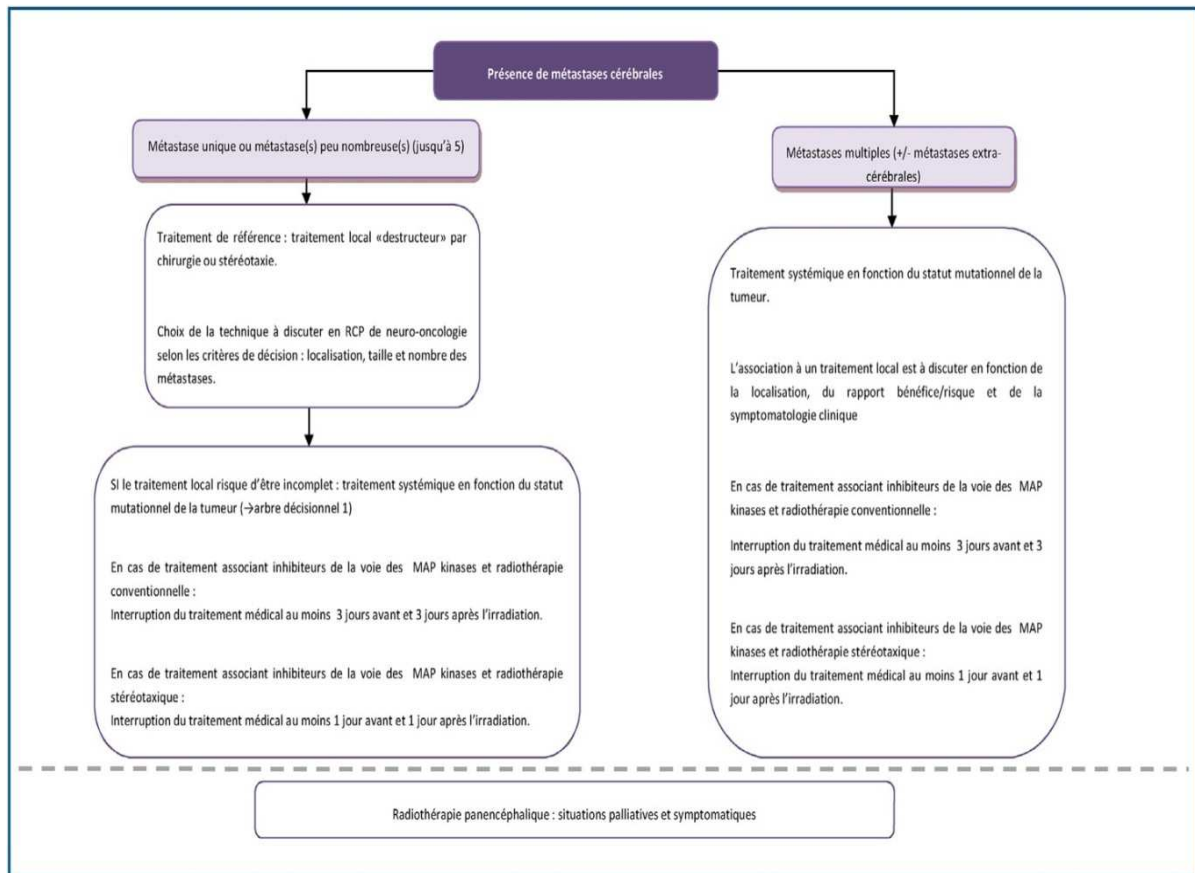


Figure 34: Traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résécables (stade III inopérable et stade IV) [101].

3- Suivi :

La méta-analyse de Franken en 2005 propose un suivi allégé avec 1 à 2 visites annuelles pour tous les patients avec un mélanome primitif de stades I et II et insiste sur l'éducation thérapeutique du patient à la photoprotection et à l'apprentissage de l'auto-surveillance[102].

Par ailleurs, un suivi clinique voire radiologique est nécessaire selon le stade tumoral.

Tableau 19: Suivi des patients selon le stade du mélanome[90]

Suivi	Clinique	Echographie loco-régionale	TDM CTAP ou 18FDG PET
Stade I	2 visites par an pendant 3 ans puis tous les ans	Non requis	Non requis
Stade IIA et IIB	2 à 4 visites par an pendant 3 ans puis tous les ans	Tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans	Non requis
Stade IIC et IIIA	2 à 4 visites par an pendant 5 ans puis tous les ans	Tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans	En option : une fois par an pendant 3 ans
Stade IIIB et IIIC	2 à 4 visites par an pendant 5 ans puis tous les ans	Tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans	Tous les 6 mois pendant 3 ans

X-EVOLUTION ET PRONOSTIC:

1-Evolution:

Le mélanome in situ (intraépidermique) a une guérison assurée par l'exérèse. En dehors de ce cas, le patient atteint de mélanome est exposé au risque de récurrence, de métastases locales « en transit » ou régionales (ganglionnaires) et de métastases viscérales entraînant le décès.

Le risque de récurrence à 5 ans est variable selon le stade la maladie, il est de 1 à 7,1% pour le stade IA, 18% pour le stade IB, 22 à 40% pour les stades IIA-IIB 22 à 40%, 35 à 45% pour les stades IIC-IIIA et 42 à 51% pour les stades IIIB-IIIC selon une étude [103].

Les délais et la fréquence de survenue d'une première métastase sont significativement corrélés à l'indice de Breslow. Les premiers sites non contigus où se propagent les cellules du

mélanome sont les ganglions lymphatiques avec un risque significatif pour les patients ayant un mélanome >1 mm d'épaisseur, la présence de cellules du mélanome dans les ganglions lymphatiques est le prédicteur le plus puissant de la récurrence [104].

Les poumons et la plèvre sont les sites les plus courants de métastases viscérales dans le mélanome.

Dans la série de F.Meier et al. publiée en 2002, 3001 patients présentant un mélanome cutané ont été inclus, seuls 15% des cas ont développé des métastases [105]. La répartition de ces métastases est résumée dans le tableau ci dessous.

Tableau 20: répartition des métastases liées au mélanome selon les séries

	Métastases ganglionnaires	Métastases en transit	Métastases à distance
Série F.Meier et al. [105] (Tubingen 2002)	50,9%	21%	28,1%
Notre série	46%	9%	46%

On note une nette prédominance de métastases ganglionnaires et de métastases à distance dans les deux séries.

Par ailleurs, La fréquence élevée des métastases (45%) dans notre étude pourrait être expliquée par :

- L'indice de Breslow élevé (> 2mm chez 74% des patients) et le niveau de Clark aussi élevé au moment du diagnostic (à V dans 18,5 % et à IV dans 55,5% des cas).
- Le retard de consultation avec un délai moyen de 16 mois.
- La localisation relativement « cachée » de certaines lésions, au niveau plantaire chez près de 44% des cas.

2-Facteurs pronostiques:

a-Facteurs cliniques:

2.1. Sexe et âge:

Le taux de mortalité lié au mélanome cutané augmente avec l'âge. Il est d'autant plus élevé chez le sexe masculin et chez les sujets âgés de plus de 60 ans, comme illustré dans le tableau ci dessous.

Tableau 21: taux de mortalité lié au mélanome en fonction du sexe et de la tranche d'âge au Royaume Uni [106]

Tranche d'âge	taux de mortalité/ 100000	taux de mortalité/ 100000
	sexe masculin	sexe féminin
50 - 59 ans	5	4
60 - 69ans	8	4,2
70- 79 ans	11	9
> 80 ans	18	12

Par ailleurs, en 2000, les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale étaient de 1,6/100 000 personnes par an chez l'homme et 1,1/100 000 personnes par an chez la femme [107].

2.2. Siège:

Les mélanomes localisés au niveau du tronc, tête, cou, cuir chevelu dos et membres supérieurs ont un mauvais pronostic comparés à ceux situés au niveau des extrémités.

En effet, les tumeurs se développant au niveau axial sont plus à risque de métastaser à distance alors qu'au niveau des extrémités, des métastases satellites ou en transit sont souvent retrouvées [108].

b-Facteurs histologiques:

1.1. Au cours du stade local:

Les critères principaux sont:

Indice de Breslow:

L'épaisseur tumorale selon Breslow (figure 35) est la mesure à l'oculaire micrométrique sur une coupe histologique standard de l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde), mais en évitant les régions périannexielles. L'épaisseur est une appréciation de la masse de la tumeur.

Les limites de la méthode tiennent aux circonstances gênant la mesure : coupes obliques, en nombre insuffisant, tumeur ulcérée, zones de régression risquant de sous estimer le pronostic.

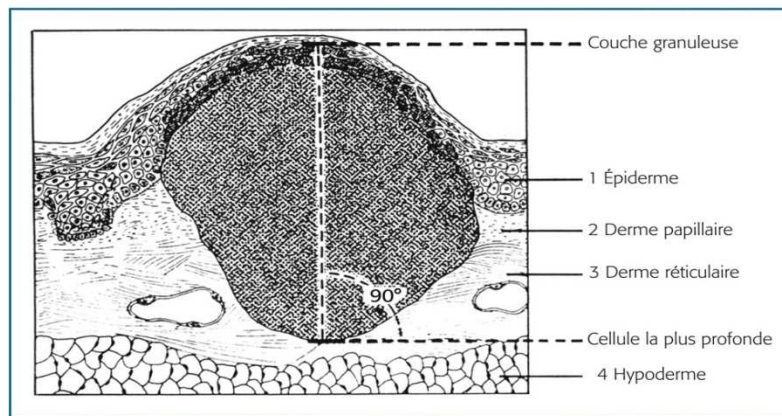


Figure 35: Indice de breslow: épaisseur en mm mesurée de la cellule la plus haute située à la plus profonde [109].

Il existe une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité. Ainsi, lorsque l'indice de Breslow dépasse 4 mm, le taux de survie dans 5 ans est de 30 à 50%. (Tableau XX).

Tableau 22: taux de survie en % des mélanomes cutanés en fonction de l'épaisseur tumorale (Breslow en mm)[106]

indice de breslow	taux de survie approximatif dans 5 ans
in situ	>95%
<1 mm	>95
>1mm	80-90%
2-4mm	60-75%
>4mm	30-50%

Dans notre série, L'indice de Breslow varie entre 0,95 mm et 13 mm en fonction du type histologique avec un indice de Breslow moyen à 4,9 mm. Près de 20 patients (74% des cas) présentent un indice de Breslow supérieur à 2mm.

On note également que les métastases apparaissent dans 83% des cas chez les patients présentant un mélanome cutané épais (Breslow > 2 mm).

Ulcération:

L'ulcération a une valeur pronostique péjorative, unanimement reconnue et fait partie de la classification actuelle. Au stade localisé, la survie est directement corrélée à la présence ou non d'une ulcération. Ainsi, le taux de survie à 10 ans est de 76% pour les mélanomes fins ulcérés contre 86% en l'absence d'ulcération ($p < 0,001$) [110].

Dans l'étude d'Eriksson et al., l'ulcération est retrouvée majoritairement chez les patients présentant un mélanome T2 à T4 avec un indice de Breslow supérieur à 1mm [111]. De même, dans notre série, l'ulcération est présente chez 13 patients (48%), parmi eux, 12 cas présentent un mélanome classé de T2 à T4.

Niveau de Clark:

La profondeur d'invasion en niveaux de Clark et Mihm repose sur le concept de franchissement de barrières anatomiques.

La profondeur de l'infiltration tumorale dans la peau comprend 5 niveaux:

- Niveau I : correspond à un envahissement épidermique.
- Niveau II : correspond à un envahissement discontinu du derme papillaire.
- Niveau III : correspond à un envahissement continu du derme papillaire.
- Niveau IV : correspond à un envahissement du derme réticulaire.
- Niveau V : correspond à un envahissement de l'hypoderme.

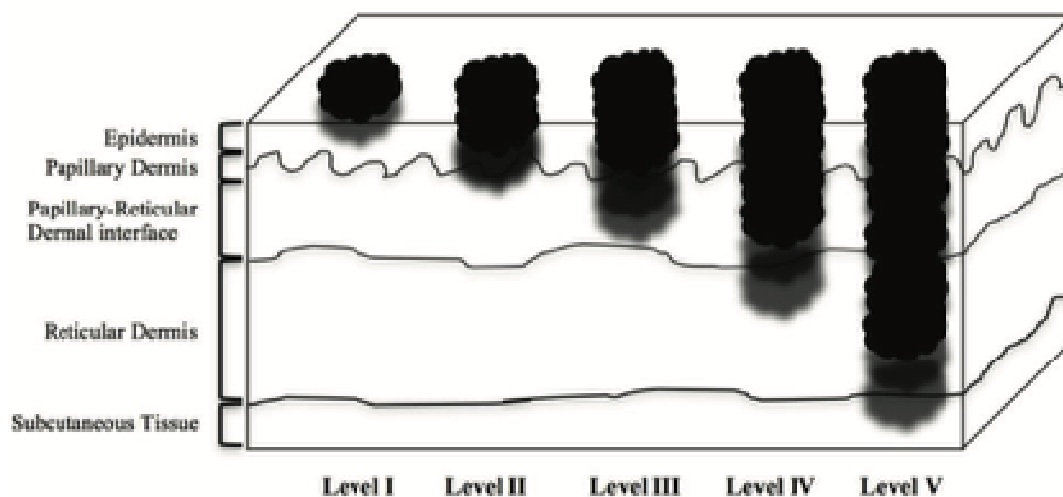


Figure 36: schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark et Mihm [112].

Le niveau de Clark est difficile à déterminer en cas de régression, dans les mélanomes sur nævus, dans certains sites (cuir chevelu, pieds, mains, doigts), en cas d'élastose majeure ou lorsque les coupes sont tangentielles.

Ce facteur pronostique ne fait plus partie de la classification TNM actuelle. Cependant, lorsque l'index mitotique n'est pas précisé dans le compte rendu anatomopathologique, le niveau de Clark peut apporter une information pronostique.

Ainsi, selon une étude, le taux de survie à 5 ans varie selon le niveau de Clark, il est de 98,8% chez les patients ayant un niveau II, 92,5% chez les patients à niveau III, 76,7% chez les patients à niveau IV et 75% chez les patients à niveau V [113].

Dans notre série, le niveau de Clark est de IV et V chez 20 patients soit 74% des cas.

Index mitotique:

L'index mitotique est le nombre de mitoses par mm^2 de surface tumorale. Il est surtout discriminatif pour les mélanomes de faible indice de Breslow. Cet index est calculé par la méthode dite des hots spots qui consiste à identifier les mitoses présentes dans le mm^2 situé autour d'une première mitose.

Il est clair que les tumeurs présentant un index mitotique élevé sont associées à un pronostic sombre. En effet, selon une étude multivariée sur des cas de mélanomes T1, le taux de survie à 10 ans est de 95% pour les mélanomes T1 non ulcéré avec un index mitotique $<1/\text{mm}^2$, ce taux chute à 88% lorsque l'index mitotique $\geq 1/\text{mm}^2$ [114].

Aspects régressifs:

Les aspects régressifs minorent artificiellement l'indice de Breslow, si bien que leur interprétation pronostique est difficile. La régression n'est pas prise en compte dans la classification mais il est essentiel de la mentionner et d'évaluer son étendue.

Des signes de régression ont été mentionnés dans le compte rendu anatomo-pathologique d'une patiente ayant développé un mélanome naevoïde.

Dans le tableau ci-dessous (XXII), nous avons comparé les principaux facteurs pronostiques de notre série avec celles de la littérature. D'après ces données, nous rapportons que:

- L'indice de Breslow est inférieur à 2 mm dans près de 2/3 des cas dans la série de Moreira et al. [31], d'Ericsson et al. [111] contre 18,8% de l'ensemble des cas dans notre série.
- Le niveau de Clark atteint les niveaux IV et V dans plus de 65% des cas dans notre série et dans la série de Vilanova et al. [115] contre près de 30% des cas dans les autres séries.
- L'index mitotique est majoritairement inférieur à 6 mitoses/10 HPF dans l'ensemble des séries.
- L'ulcération est présente dans près de la moitié des cas dans notre série et dans celle de Vilanova et al. [115] contre 15 à 20% des cas dans les autres séries.

On en conclut que les facteurs histologiques sont de mauvais pronostic dans notre série et dans celle de Vilanova et al. [115] alors qu'ils sont de meilleurs pronostics dans les séries européennes.

Tableau 23: Les principaux facteurs pronostiques des mélanomes cutanés selon différentes séries:

		Vilanova et al. [115] (Teresina-2013)	Ericsson et al.[111] (Uppsala-2013)	série Moreira [31] (Porto-2014)	notre série
Indice de Breslow	< 1mm	19,6 %	44%	53,4%	4%
	> 1mm	72.4 %	46,4%	46,6%	88,8%
	1-2mm	-	20%	12,3%	14,8%
	2-4mm	-	17,5%	18,5%	33,3%
	>4mm	-	8,9%	15,8%	40,7%
	non précisé	8%	3,6%	2%	7,2%
Niveau de Clark	I	0%	0	19%	3,7%
	II	15.6	25,2%	29,6%	14,8%
	III	17.1	33%	21,8%	0%
	IV	32.7	29,5%	19,7%	55,5%
	V	26.1	4,3%	9,8%	18,5%
	Non précisé	8.5	5%	6%	7,5%
Infiltration tumorale par des lymphocytes	Absence	15.6 %	non précisé	Non précisé	Non précisé
	Présence	76.9 %			
	non précisé	7.5 %			
Index mitotique	<6 mitoses/HPF	52.3 %	non précisé	77,3%	68%
	>6 mitoses /HPF	37.2%		22,7%	25%
	Non précisé	10.6 %		29%	7%
régression	Absence	73.4 %	non précisé	non précisé	88,8%
	Présence	17.1 %			4%
	non précisé	9.5 %			7,2%
Ulcération	Absence	37.2 %	32,6 %	77,8%	52%
	Présence	54.8 %		22,2%	48%
	non précisé	8.0 %		0%	0%

D'autre part, les critères pronostiques dit accessoires sont :

Le type histologique :

Les mélanomes de Dubreuilh et SSM sont de meilleurs pronostics comparés aux mélanomes nodulaires et acro-lentigineux comme en témoigne une étude réalisée en Allemagne [116] qui constate que :

- L'indice médian de Breslow dans les mélanomes nodulaires et acro-lentigineux est respectivement de 2,1 et 2,8mm comparé à 0,5mm pour le mélanome de Dubreuilh et 0,75mm pour le type SSM.
- Les stades III et IV associés aux mélanomes acro-lentigineux et nodulaires représentent 32% des cas. En revanche, seule 5% des mélanomes de type SSM et de Dubreuilh sont à un stade avancé (III et IV).

Par ailleurs, 43% des décès sont liés aux mélanomes nodulaires dans la série de Mar et al.[74], ce qui rend ce type histologique un des plus agressifs en Australie.

Ceci rejoint nos résultats puisque les mélanomes cutanés épais sont essentiellement représentés par les mélanomes nodulaires et acro-lentigineux. Dans notre série, le type histologique le plus porteur de métastases est le type acro-lentigineux.

La Stroma réaction inflammatoire:

La stroma réaction est volontiers lichénoïde avec un infiltrat lymphocytaire en bande sous la lésion, avec ou sans mélanophages. Elle est corrélée à la profondeur d'invasion, elle diminue lorsque le niveau d'invasion augmente [75].

Pour être qualifiés de TIL (lymphocytes T intra-tumoraux), les lymphocytes doivent infiltrer et dissocier les mélanocytes de la phase de croissance verticale.

Les TIL sont dits de type « brisk » lorsque l'infiltration lymphocytaire est intense.

Des TIL non brisk se traduisent par une infiltration lymphocytaire moins intense.

Les TIL sont absents lorsque les lymphocytes ne sont pas en contact de la tumeur et ne dissocient pas les cellules tumorales.

Dans notre série, ce critère n'est pas précisé.

Emboles sanguins et/ou lymphatiques:

Ils sont difficiles à identifier et doivent être distingués des faux emboles (artefacts de décollement) et de l'angiotropisme (coiffes ou manchons tumoraux autour des vaisseaux). Le pronostic est plus mauvais.

Dans notre série, l'invasion vasculaire est décrite chez un patient qui a présenté un mélanome acro-lentigineux stade IV.

Angiogenèse:

Elle s'observe souvent en profondeur, sous la lésion, mais peut être de siège sous-épidermique. Une forte angiogenèse est de mauvais pronostic (favoriserait l'essaimage métastatique).

Neurotropisme:

L'invasion des nerfs est un facteur prédictif de récurrence notamment dans les mélanomes desmoplastique.

2.1. Au stade de métastases en transit et/ou ganglionnaires régionales :

À ce stade, le nombre de ganglions atteints et l'existence d'une rupture capsulaire sont les marqueurs les plus péjoratifs.

La présence d'un envahissement ganglionnaire est un élément pronostic majeur dans cette pathologie: en cas d'envahissement ganglionnaire, le taux de survie à 5 ans est compris entre 40 % et 78 % selon le stade [114].

Par ailleurs, il existe une différence significative entre le statut macrométastatique ($> 0,1$ mm) et micrométastatique ($< 0,1$ mm) en terme de pronostic. Pour ce dernier groupe, le pronostic est bon, proche voire égal au pronostic des patients n'ayant pas d'envahissement ganglionnaire. En revanche, la survie à 5 ans chute à 35 % en cas d'envahissement ganglionnaire massif [117 ;118].

2.3. Au stade de métastases à distance:

Le pronostic des patients avec des métastases à distance est sombre. Le graphique ci dessous montre qu'au stade IV la proportion de survie est la plus faible et décroît le plus rapidement, passant de 1 à 0.1 en 5 ans et la proportion du taux de survie à 15 ans n'est seulement que de 0.1.

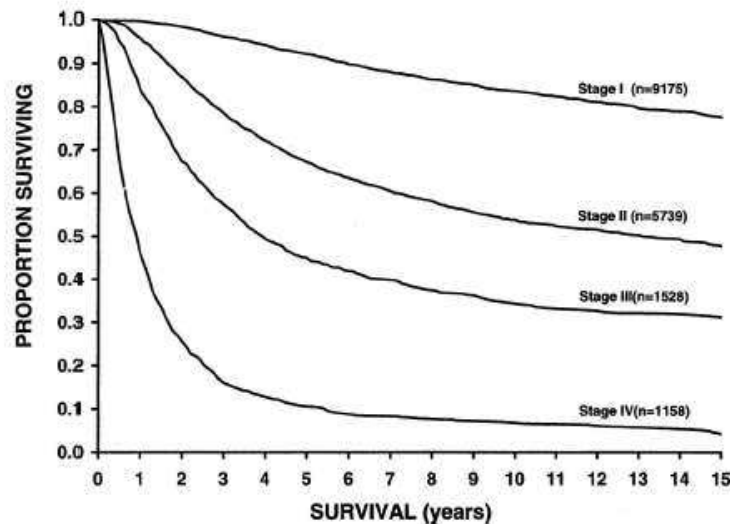


Figure 37: Taux de survie du mélanome cutané selon le stade tumoral[119]

c-Facteurs biologiques:

3.1. Taux de LDH:

La LDH est un marqueur sérique non spécifique.

La LDH plasmatique est un marqueur pronostique mais dont l'utilisation est restreinte au stades IV. Sa valeur est d'ailleurs importante et utilisée dans la version actuelle de la classification AJCC (2017) pour distinguer les stades M1a, M1b et M1c et M1d.

Dans l'étude prospective de Nowecki et al., la survie globale estimée à 3 ans est de 55,3 % pour les malades avec un taux de LDH préopératoire normal, versus 41,3 % pour les malades ayant un taux de LDH élevé [120].

Dans notre série, le taux de LDH est normal chez tous les cas.

3.2. Protéine S100 et la MIA :

Le dosage de la protéine S100 β est utilisé dans le suivi des mélanomes. Sa concentration plasmatique n'est augmentée de manière significative que dans les stades III et IV de la maladie.

Le MIA ou Melanoma inhibiting activity est une protéine impliquée dans la croissance tumorale. Le stade du mélanome et son taux seraient liés, sa mesure pourrait être utile dans le suivi des rechutes.

Ces deux marqueurs biologiques MIA et PS100 sont spécifiques de la progression du mélanome puisque les spécificités respectives sont de 85 et 89 %. Les valeurs prédictives négatives (« patients progressifs versus patients en rémission ») sont élevées [121].

D'autre part, plusieurs études sur la PS100 ont mis en évidence son rôle pronostique dont la méta-analyse de Mocellin qui montre qu'une concentration élevée en PS100 est associée à une survie plus courte [122].

Dans notre étude, les dosages des protéines S100 β et MIA n'ont pas été réalisés.

XI – PREVENTION:

1-Prévention primaire:

La prévention primaire a pour but de faire diminuer l'incidence du mélanome en agissant sur un facteur de risque identifié, elle se concentre sur la réduction et la limitation de l'exposition aux rayonnements ultraviolets. Cette prévention est basée sur:

- La limitation des expositions aux heures de plus fort ensoleillement (10-16h).
- La protection vestimentaire par des vêtements limitant au maximum les parties découvertes du corps, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil.
- L'usage d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra violets A et B avec un indice de protection élevé (FPS 30 au minimum) en quantité suffisante avec renouvellement toutes les 2 heures. Cependant, l'application d'une protection solaire ne permet pas une exposition importante dénuée de risques, notamment durant les heures où l'ensoleillement est intense.

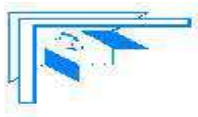
Par ailleurs, les campagnes d'éducation du public sont des outils majeurs dans la réalisation de la prévention primaire du mélanome et l'éducation publique doit en particulier cibler les personnes à risque accru (phototype clair, âge avancé, prédisposition génétique). L'étude EDIFICE qui s'est intéressée aux connaissances et comportements des Français vis-à-vis de l'exposition solaire excessive et du risque lié, montre une amélioration des connaissances et des comportements, notamment vis-à-vis des enfants [123].

2- Prévention secondaire:

La prévention secondaire ou dépistage doit être précoce pour améliorer le pronostic. En effet, plus un mélanome est dépisté tardivement, plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Ce dépistage s'appuiera sur des campagnes d'éducation visant à enseigner la population à effectuer l'auto-examen de la peau afin de reconnaître les signes avant-coureurs de mélanome généralement en fonction de la règle ABCDE de base. Ceci dit, l'auto-examen est associé à plusieurs difficultés notamment la mémoire visuelle des lésions entre deux examens de la peau et limité par la difficulté d'examiner certaines régions de ses propres téguments (le cuir chevelu et les régions rétro-auriculaires).[124]

Dans cette perspective, un dépistage en masse est réalisée en Europe par des campagnes de prévention des cancers de la peau, c'est le cas de l'Euro-mélanome qui permet de sensibiliser une large population et inciter les personnes porteuses d'un mélanome à consulter un médecin alors que la maladie est encore à un stade précoce, offrant les meilleures chances de guérison [126].



CONCLUSION:



L'incidence du mélanome a considérablement augmenté au cours de ces dernières décennies dans le monde. Au Maroc, il reste peu fréquent mais redoutable par son fort potentiel métastatique.

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

Au Maroc, le mélanome présente certaines particularités épidémiologiques et anatomocliniques. Il survient notamment chez le sujet âgé avec une moyenne d'âge de 60 ans et prédomine chez le sexe féminin. La localisation plantaire constitue le site électif dans notre contexte dans près de 44% des cas avec une nette prédominance de mélanomes de type nodulaire ou acro-lentigineux épais chez 75% de nos patients.

L'indice de Breslow moyen est de 4,9 mm en moyenne, le niveau de Clark varie entre IV et V chez 74% de nos patients et l'ulcération est présente dans la moitié des cas, ce qui témoigne de la fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostics dans notre étude. Ceci peut être expliqué par le délai tardif de consultation dû à la méconnaissance de cette lésion.

Pour le mélanome métastatique, De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients de ce stade, l'ipilimumab, les inhibiteurs de Braf (Vémurafenib et Dabrafenib) et les inhibiteurs de MEK (Trametinib) sont les principales options à considérer. L'identification de nouvelles cibles dans le mélanome alimente dans une dynamique très active le développement de molécules innovantes en contribuant au changement du paysage thérapeutique de cette pathologie.

Malgré les progrès thérapeutiques récents en phase métastatique, le mélanome garde un pronostic sombre et reste un enjeu de santé publique d'où l'intérêt de la prévention. Elle est basée sur l'information de la population quant aux risques liés à l'exposition solaire et sur le dépistage de lésions suspectes selon la règle ABCDE par des campagnes de sensibilisation nationale.

RESUME

Titre : Le mélanome cutané : étude anatomoclinique de 27 cas

Auteur : BENAHMED Jihane

Mots clés : mélanome, étude anatomopathologique, pronostic, indice de Breslow.

Introduction : le mélanome cutané est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes et dont l'incidence est en constante augmentation. Ce cancer est redoutable en raison de sa capacité à développer des métastases à distance engageant le pronostic vital du patient.

Matériels et méthodes: L'objectif de notre travail est de déterminer les aspects épidémiologiques, anatomocliniques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques dans une étude rétrospective à propos de 27 cas de mélanomes cutanés confirmés dans le service d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina sur une période de 12 ans s'étalant entre 2006 et 2018.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 57,3 ans et le sex ratio de 0,5H/1F avec une nette prédominance féminine. Le délai moyen de consultation est estimé à 16 mois.

La région plantaire est le site électif de la tumeur dans 44% des cas.

Sur le plan anatomo-pathologique, Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés sont le mélanome acro-lentigineux (57%) et le mélanome nodulaire (21%). L'indice de Breslow moyen est de 4,9mm , le niveau de Clark est de IV chez 15 patients (55,5%) et V chez 5 patients (18,5%). L'ulcération est présente dans 48% des cas. L'étude immunohistochimique est réalisée chez 10 patients, l'anticorps PS100 apparaît comme le marqueur le plus sensible dans notre série.

Des métastases se sont développées chez 12 patients (45%) avec une prédominance de métastases ganglionnaires.

Conclusion: le mélanome cutané représente 5% des cancers cutanés et est caractérisé par son potentiel métastatique. Dans notre étude, les facteurs cliniques et histologiques sont de mauvais pronostic en raison du délai tardif de consultation d'où l'intérêt du dépistage précoce et de la sensibilisation de la population au mélanome cutané.

ABSTRACT:

Title :cutaneous melanoma : anatomoclinical study of 27 cases.

Auteur : BENAHMED Jihane.

Mots clés : melanoma, anatomopathology study, prognostic , Breslow's depth.

Introduction: cutaneous melanoma is a malignant tumor that arises from melanocytes, its incidence rates have increased. This skin cancer is redoubtable because of its ability to develop distant metastases, involving the prognostic of the patient.

Methods and materials: The aim of our study is to precise the epidemiological, anatomoclinical aspects and histo-pronostics factors through a retrospective study of 27 patients collected from 2006 to 2018 in the pathology department of Ibn Sina hospital and diagnosed as cutaneous melanomas.

Results:

The average age of our patients is 57,3 years old, sex ratio is 0,5H/1F with a female predominance. The average delay between the start of the lesion and the consultation is estimated at 16 months.

The sole of the foot is the most common site of the tumor in 44% of all the cases. On histological level, Acro-lentiginous (57%) and nodular (21%) types are the most common. The average Breslow's depth is 4,9mm, Clark level varies between IV in 15 patients (55,5%) and V in 5 patients (18,5%). The ulceration is present in 48% of the cases. The immune-histochemistry study has been done for 10 patients. The antibody PS100 is the most sensitive in our study.

Metastases are present in 12 patients (45%) with a predominance of nodal metastases.

Conclusion: Cutaneous melanomas represents 5% of all cutaneous cancers. In our study, it is characterized by its poor pronostic due to the significant delay of consultation. Therefore, Prevention requires early diagnostic and education of the population about melanomas.

خلاصة

عنوان : الورم الميلاني: دراسة تشريحية مرضية وسريية ل 27 حالات

المؤلف : جهان بناحمد

الكلمات الأساسية: دراسة تشريحية مرضية، الورم الميلاني، برسلو.

مقدمة:-

الورم الميلاني هو ورم خبيث يتكون انطلاقا من الخلايا الميلانية، وانتشاره في تزايد مستمر في كل العالم. فإنه خطير بسبب قدرته في تطوير الانبثاث مهددة حياة المريض.

المواد والطرق

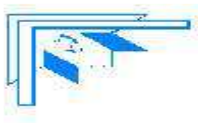
الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة الجوانب الباثية ، المرضية و العلاجية للورم الميلاني، وذلك من خلال 27 حالة تم إرسال عيناتها إلى مختبر التشريح و علم الخلايا المرضية في المستشفى الجامعي بالرباط على مدى اثني عشر سنة من 2006 إلى 2018-

النتائج:

متوسط عمر المرضى هو 57 س. أغلبيتهم نساء .
المدة المتوسطة بين بداية الآفة والمشاورة تقدر بستة عشر شهرا .
المواقع اكثر عرضة للورم هو القدم الطرقي و ي تواجد ف 44% من الحالات.
على المستوى المرضي، النوعان النمشي بالنهايات (59%) والعقدي (25%) هما أكثر شيوعا. مؤشر برسلو يعادل 4,9ملم في المتوسط كما أن مستوى كلارك IV يوجد عند 15 مرضى (55,5%) والمستوى V يوجد عند 5 مرضى (18,5%).
نسبة التفرح موجودة في 48% من الحالات.
عشر مرضى فقط استفادوا من دليل نسيجية وتبين لنا ان العلامات PS 100 هما الأكثر حساسة في دراستنا.
لحظ عند اثني عشر مريضا وجود الانبثاث (45%) حيث الأغلبية منهم يقدمون الانبثاث الليمفاوية.

خاتمة :

يمثل الورم الميلاني 5% من سرطانات الجلد. وقد اوضحت لنا هذه الدراسة ارتفاع نسبة العوامل التكهنية السلبية سواء السريية والنسيجية. لذلك تتطلب وقاية الورم الميلاني الكشف المبكر والتوعية على مدى خطورة هذا المرض.



RÉFÉRENCES :



- [1] Ossio R, Roldán-Marín R, Martínez-Said H, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma: a global perspective. *Nature Reviews Cancer* 2017; 17:393–394
- [2] Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2008, 35:433–444
- [3] Prieto VG, Shea CR. Immunohistochemistry of Melanocytic Proliferations. *Arch Pathol Lab Med*, 2011 ; 135:7
- [4] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182:311–322.
- [5] Li LXL, Crotty KA, McCarthy SW, et al. A zonal comparison of MIB1- Ki67 immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:489–495.
- [6] Chevallier, J. « Histoire du mélanome cutané: de la mélanose de Laennec à la fin du XX e siècle ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 144, n° 8-9 août 2017 ; 545-57. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.03.022>.
- [7] Sobotta Welsh. « Chapitre 15: Peau ». In *Précis d'histologie*, Lavoisier2005; p.488-94.
- [8] Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*. 2003; 22: 3053–3062.
- [9] Sviderskaya EV, Hill SP, Evans-Whipp TJ, Chin L, Orlow SJ, Easty DJ, et al. p16 (Ink4a) in melanocyte senescence and differentiation. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:446-54.

- [10] Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *Journal of Medical Genetics*; 2006; 44:99–106
- [11] Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations in melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;19:894-903
- [12] Vernez Maxime, Hohl Daniel : « Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011 et après ? ». *Revue Médicale Suisse* 2011; 7 :739- 46.
- [13] Davies H, Bignell GR, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 : 949-54
- [14] Inamdar GS, Madhunapantula SV, *et al.* Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail. *Biochem Pharmacol* 2010; 80 : 624-37
- [15] Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clin Dermatol* 2009;27:46-52.
- [16] Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O’Gorman LE, Green AC, et al. Melanocortin-1-receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J hum Genet* 2000;66:176-86
- [17] Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:2753-60
- [18] Box NF, Duffy DL, Chen W, Stark M, Martin NG, Sturm RA, Hayward NK. MC1R genotype modifies the risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet* 2001;69:765-73

- [19] Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 lost-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet* 2014;46:478—81.
- [20] Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018—21.
- [21] Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:153—9.
- [22] Palmieri G, Capone M, Ascierto M, Gentilcore G, Stroncek DF, Casula M, Sini M, Palla M, Mozzillo N, Ascierto PA Main roads to melanoma. *Journal of Translational Medicine*, 2009, 7:86.
- [23] Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):11–19.
<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12492>
- [24] Ward, William H, et Jeffrey M Farma. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/>.
- [25] Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les cancers: «Incidences des cancers à Rabat année 2005»; 2009 http://www.irc.ma/wp-content/uploads/2016/pdf_statistique/Registre-des-Cancers-de-Rabat.pdf
- [26] Registre des cancers du grand Casablanca pour la période de 2008 à 2012 ; 2016, [http://www.irc.ma/wp-content/uploads/2016/02/RapportRCGC19_final_ModifieERRATUM .pdf](http://www.irc.ma/wp-content/uploads/2016/02/RapportRCGC19_final_ModifieERRATUM.pdf)

- [27] Benchikhi H, Naciri-Bennani B, Tarwate M, Hali F, Khadir K, Zouhair K, et al. Évolution de la répartition des cancers cutanés vus dans le service de dermatologie de Casablanca entre les périodes 1971–1991 et 1992–2011. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. déc 2012;139(12):838-9.
- [28] Grange, F. « Épidémiologie du mélanome cutané: données descriptives en France et en Europe ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 132, n° 12, décembre 2005 : 975-82. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79560-0](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79560-0).
- [29] Minini R, Rohrmann S, Braun R, Korol D, Dehler S, Incidence trends and clinical–pathological characteristics of invasive cutaneous melanoma from 1980 to 2010 in the Canton of Zurich, Switzerland: Melanoma Research, 2017, 27:145–15.
- [30] Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R, Márquez-Rodas I, Parra-Blanco V, Escat-Cortés JL. Cambios epidemiológicos en el melanoma cutáneo: estudio retrospectivo de 969 casos (1996-2010). *Revista Clínica Española*. mars 2013;213(2):81-7.
- [31] Moreira J, Moreira E, Azevedo F, Mota A. Melanoma Maligno Cutâneo: Estudo Retrospectivo de Sete Anos (2006-2012). *Acta Médica Portuguesa*. 28 août 2014;27(4):480.
- [32] BACHTI B. Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques [thèse]. Marrakech :Université Cadi Ayyad ; 2015
- [33] Norval M, Kellet P, Wright CY. The incidence and body site of skin cancers in the population groups of South Africa. *Photoderm Photoimmunol Photomed*. 2014 Oct;30(5):262–5.
- [34] Whiteman DC, Whiteman AC and Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.

[35] Ballester, I, V Oliver, J Banuls, M Moragón, F Valcuende, R Botella-Estrada, et E Nagore. « Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Cutaneous Melanoma in Valencia, Spain », *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103:790-7.

[36] Khan, Aiman Q., Jeffrey B. Travers, et Michael G. Kemp. « Roles of UVA Radiation and DNA Damage Responses in Melanoma Pathogenesis: UVA Radiation and DNA Damage in Melanoma Pathogenesis ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 59, n° 5 juin 2018; 438-60.

<https://doi.org/10.1002/em.22176>.

[37] Astner, Susanne, et R. Rox Anderson. « Skin Phototypes 2003 ». *Journal of Investigative Dermatology* 122, n° 2, février 2004: xxx-xxxi. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.22251.x>.

[38] Gandini, Sara, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Roberto Zanetti, Cinzia Masini, Peter Boyle, et Carmelo Francesco Melchi. « Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: III. Family History, Actinic Damage and Phenotypic Factors ». *European Journal of Cancer* 41, n° 14, septembre 2005: 2040-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.034>.

[39] Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017; 176:1131-43.

[40] Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi. Results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005;152:512-7.

[41] I Tromme and P Richez, “Epidémiologie, facteurs de risque et dépistage du mélanome,” *Louvain Médical Revue du secteur des Sciences de la Santé UCL Bruxelles*, 2007 ; vol. 126, no. 6, pp. 190–200.

[42] Hübner, Joachim, Annika Waldmann, Nora Eisemann, Maria Nofzt, Alan C. Geller, Martin A. Weinstock, Beate Volkmer, Rüdiger Greinert, Eckhard W. Breitbart, et Alexander Katalinic. « Association between Risk Factors and Detection of Cutaneous Melanoma in the Setting of a Population-Based Skin Cancer Screening »: *European Journal of Cancer Prevention*, juillet 2017, 1.

<https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000392>.

[43] Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: A population-based estimate. *Arch Dermatol*. 2003;139:282-8.

[44] Martín-Gorgojo, A., et E. Nagore. « Melanoma Arising in a Melanocytic Nevus ». *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 109, n° 2, mars 2018: 123-32.
<https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.12.006>.

[45] Avril, M.-F., P. Bahadoran, O. Cabaret, O. Caron, A. de la Fouchardière, F. Demenais, L. Desjardins, et al. « Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 142, n° 1, janvier 2015: 26-36.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.606>.

[46] R.J.T. van der Leest, S.C. Flohil, L.R. Arends, E. de Vries, T. Nijsten, *Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis, J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 29, 2015; 1053–1062.
doi:10.1111/jdv.12887.

[47] Rees JR, Zens MS, Gui J, Celaya MO, Riddle BL, Karagas MR. Non Melanoma Skin Cancer and Subsequent Cancer Risk. Mitra N, éditeur. PLoS ONE. 17 juin 2014 ; 9(6):e99674.

[48] Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol 2000; 143:513–9.

[49] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2012;143:390–9.

[50] Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and mechanical stress points on the plantar surface of the foot. N Engl J Med. 2016; 374:2404-6.

[51] Fortes, Cristina, Simona Mastroeni, Marjorie M. Segatto, Clarissa Hohmann, Lucia Miligi, Lucio Bakos, et Renan Bonamigo. « Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma »: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 58, n° 4, avril 2016: 370-75. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000665>.

[52] Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA 2004;292(22):2771—6.

[53] Marie-Sophie Gautier: «Tumeurs cutanées avec lésions précancéreuses»; *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2003,2-0724, 8p.

[54] Haute Autorité de Santé, Service évaluation médico-économique et santé publique, “Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Recommandations en santé publique,” 2006.

[55] 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. *Br J Dermatol* 2008 [Epub ahead of print].

[56] Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma detection: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:683—9.

[57] Carrera, Cristina, et Joan Anton Puig-Butille. « Clinical, Epidemiological, and Molecular Heterogeneity in Acral Melanoma ». *Journal of Investigative Dermatology* 138, n° 2, février 2018: 254-55. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.027>.

[58] Thomas, L, N Poulalhon, S Debarbieux, A Phan, et S Dalle. « Le diagnostic précoce du mélanome cutané », *La Lettre du Cancérologue*, 2011, Vol. XX - n° 9.

[59] Liu XK, Li J , Acral lentiginous melanoma. *The Lancet*, 2018, 391:e21.

[60] Wick, Mark R. « Cutaneous Melanoma: A Current Overview ». *Seminars in Diagnostic Pathology* 33, n° 4, juillet 2016 : 225-41.
<https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.04.007>.

[61] Šitum M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma – Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. *ACTA DERMATOVENEROLOGICA CROATICA*. 2014;22(1):1-12.

[62] Mc Kenna J, Florell S, Goldman G, Bowen G. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current estate of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 2006;32:493-504.

.

- [63] Le Duff, F., E. Long-Mira, J.-P. Lacour, et P. Bahadoran. « Mélanome de Dubreuilh en microscopie confocale ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 141, n° 8-9, août 2014: 560-64. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.024>.
- [64] Theodosiou G, Johansson I, Hamnerius N, Svensson Å, Naevoid Malignant Melanoma: A Diagnosis of a Nævus That You Later Regret. *Acta Dermato Venereologica*, 2017; 97:745–746.
- [65] Lorcy, S., M.-C. Koeppel, M.-A. Richard, J.-J. Grob, P. Berbis, et J.-J. Morand. « Mélanome desmoplastique□: une série de 23 cas dans trois centres des Bouches-du-Rhône ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 141, n° 11, novembre 2014 : 656-62. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2014.04.223>.
- [66] Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004;150:1117–24.
- [67] Lavie, A., C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.-J. Grob, R. Legré, et G. Magalon. « Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature ». *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 52, n° 1, février 2007: 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2006.08.004>.
- [68] Jean L.bologna, Julie V.Schaffer, Karynne O.Duncan, Christine J.Ko, traduit par Gérard Lorette. « Nævus et mélanomes cutanés ». In *Dermatologie: l'essentiel*, ELSEVIER 2018, 670-71.
- [69] C Gaudy-Marqueste, S Montestier, and J-J Grob, “Mélanome,” *Dermatologie*, ELSEVIER 2007 ; pp. 1–14.

[70] Elder DE. Pathology of Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 1 avr 2006; 12(7):2308s-2311s.

[71] Hodi, F. S. « Well-Defined Melanoma Antigens as Progression Markers for Melanoma: Insights into Differential Expression and Host Response Based on Stage ». *Clinical Cancer Research* 12, n° 3,1 février 2006: 673-78.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2616>.

[72] Viray H, Bradley WR, Schalper KA, Rimm DL, Rothberg BEG Marginal and Joint Distributions of S100, HMB-45, and Melan-A Across a Large Series of Cutaneous Melanomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2013 ;137:1063–1073.

[73] Piliang, Melissa Peck. « Acral Lentiginous Melanoma ». *Clinics in Laboratory Medicine* 31, n° 2, juin 2011 ; 281-88.
<https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.03.005>.

[74] Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. avr 2013;68(4):568-75.

[75] C.BAILLY, B.Vergier, A.de la Fouchardière, S.Fraitag. « chapitre X□: tumeurs mélaniques ». In *pathologie cutanée tumorale*, 2009 ; p.411-484.

[76] Cockerell, Clay J. « The Pathology of Melanoma ». *Dermatologic Clinics* 30, n° 3 ; juillet 2012: 445-68.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2012.04.007>.

[77] Theodosiou G, Johansson I, Hamnerius N, Svensson Å , Naevoid Malignant Melanoma: A Diagnosis of a Nævus That You Later Regret. *Acta Dermato Venereologica*, 2017, 97:745–746

- [78] Wick, Mark R. « Selected Benign Cutaneous Lesions That May Simulate Melanoma Histologically ». *Seminars in Diagnostic Pathology* 33, n° 4, juillet 2016 ; 174-90. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.04.002>.
- [79] Passeron T. Lésions pigmentées. EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2011;6(4):1-9.
- [80] Péron J, Depaepe L, Decroze D, Jaouen A, Dalle S, Balme B. Fibroxanthome atypique. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. déc 2014;141(12):786-9.
- [81] Dupas, B, et E Hindié. « Apport des techniques d'imagerie dans la prise en charge des patients atteints de mélanome », la Lettre du Cancérologue, novembre 2011 ; Vol. XX - n° 9.
- [82] Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004;5:673—80.
- [83] Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9:646—53.
- [84] Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG-PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004;45:1323—7.
- [85] Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain J-F, Pirson A-S, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008;249:836—44.

- [86] Fogarty GB, Tartaguia C, Fogarty GB, Tartaguia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (Royal College of Radiologists)* 2006; 18:360–362
- [87] Ghanem N, Althoefer C, Hoyerle S, Nitzsche E, Lohrmann C, Schafer O, et al. Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2005; 54:264–270
- [88] Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, et al. Screening for bone metastases: whole body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2007;17:939—49
- [89] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017; 67:472–492
- [90] Guillot, B., S. Dalac, M.G. Denis, A. Dupuy, J.-F. Emile, A. De La Fouchardière, E. Hindie, et al. « Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 143, n° 10, octobre 2016 ; 629-52. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2016.07.001>.
- [91] Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1635–42.
- [92] Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002;89:1223–7.

- [93] 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.
- [94] Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713–42.
- [95] Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6.
- [96] 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 fields relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589—97.
- [97] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- [98] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or MonoTherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
- [99] Chapman PB, Hauschild A, *et al*. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2507-16
- [100] Domingues B, Lopes J, Soares P, Populo H Melanoma treatment in review. *ImmunoTargets and Therapy*, 2018; Volume 7:35–49

- [101] Guillot B, Charles J, Jeudy G, Cupissol D, Dupuy A, Dutriaux C, et al. Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société française de dermatologie. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. juin 2018; 145(6-7):413-22.
- [102] Franken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;6:608—21.
- [103] Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the german central malignant melanoma registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37—45.
- [104] Nathanson, S.D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003, 98, 413-423.
- [105] Meier, F., S. Will, U. Ellwanger, B. Schlagenhauff, B. Schittek, G. Rassner, et C. Garbe. « Metastatic Pathways and Time Courses in the Orderly Progression of Cutaneous Melanoma ». *British Journal of Dermatology* 147, n° 1, juillet 2002: 62-70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04867.x>.
- [106] Giblin, A.-V., et J.M. Thomas. « Incidence, Mortality and Survival in Cutaneous Melanoma ». *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 60, n° 1, janvier 2007: 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.05.008>.
- [107] Halna JM. Mélanome de la peau, in Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglà E, Esteve J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, Institut de Veille Sanitaire, Actis, Paris, 2002:93-98.

[108] Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:172-8.

[109] J.-M. Bonnetblanc et al. « Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques □ : mélanomes ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 139, n° 11 ; octobre 2012: A150-57.

[110] Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients : Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journal of Clinical Oncology.* 15 août 2001; 19(16):3622-34.

[111] Eriksson, H, M Frohm-Nilsson, M Hedblad, H Hellborg, L Kanter-Lewensohn, K Krawiec, B Rozell, E Månsson-Brahme, et J Hansson. « Interobserver Variability of Histopathological Prognostic Parameters in Cutaneous Malignant Melanoma: Impact on Patient Management ». *Acta Dermato Venereologica* 93, n° 4, 2013: 411-16.
<https://doi.org/10.2340/00015555-1517>.

[112] Leilabadi S, Chen A, Tsai S, Soundararajan V, Silberman H, Wong A. Update and Review on the Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Healthcare.* 10 juin 2014; 2(2):234-49.

[113] Mervic, Liljana. « Prognostic Factors in Patients with Localized Primary Cutaneous Melanoma », 2012;21:27-31 s. d., 5.

[114] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199.

[115] Vilanova, Camila Maria Arruda, Rafael Bandeira Lages, Sahâmia Martins Ribeiro, Isabella Parente Almeida, Lina Gomes dos Santos, et Sabas Carlos Vieira. « Epidemiological and Histopathological Profile of Cutaneous Melanoma at a Center in Northeastern Brazil from

2000 to 2010 ». *Anais Brasileiros de Dermatologia* 88, n° 4, août 2013: 545-53.
<https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132036>.

[116] Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *British Journal of Dermatology*, 2018 ; 178:443–45.

[117] van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578–85.

[118] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599–609

[119] Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 15 août 2001;19(16):3635-48.

[120] Nowecki ZI, Rutkowski P, Kulik J, Siedlecki JA, Ruka W. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and pre-operative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol* 2008;159:597—605

[121] Gelineau, M.C, N Badel, I Denis, L Thomas, et B Poggi. « Suivi biologique du mélanome humain par deux marqueurs sériques□: MIA et PS100 β ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 17, n° 3 (juin 2002): 153-59. [https://doi.org/10.1016/S0923-2532\(02\)01185-7](https://doi.org/10.1016/S0923-2532(02)01185-7).

[122] Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;123:2370—6.

[123] Saiag P, Sassolas B, Mortier L, Grange F, Robert C, Lhomel C, et al. EDIFICE melanoma survey: knowledge and attitudes on melanoma prevention and diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Vene- reol* 2015;29(Suppl. 2):11—5

[124] Yagerman, Sarah, et Ashfaq Marghoob. « Melanoma Patient Self-Detection: A Review of Efficacy of the Skin Self-Examination and Patient-Directed Educational Efforts ». *Expert Review of Anticancer Therapy* 13, n° 12, décembre 2013: 1423-31.

[125] Leest, R.J.T. van der, E. de Vries, J-L. Bulliard, J. Paoli, K. Peris, A.J. Stratigos, M. Trakatelli, et al. « The Euromelanoma Skin Cancer Prevention Campaign in Europe: Characteristics and Results of 2009 and 2010: Euromelanoma 2009 and 2010 ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 25, n° 12, décembre 2011: 1455-65.

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:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع 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 بالرباط



أطروحة رقم: 370

سنة 2018:

الورم الميلاني:

دراسة تشريحية مرضية وسريية ل 27 حالات

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة: جمان بناحم

المزداة في 20 دجنبر 1993 بالرباط

لنيل شهادة دكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: دراسة تشريحية مرضية، الورم الميلاني، برسلو.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: بدر الدين حسان

مشرف

أستاذ في طب الأمراض الجلدية

السيدة: كوثر زناتي

أستاذة في التشريح الدقيق

السيدة: زكية برنوسي

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: أحمد جاهد

أستاذ في التشريح الدقيق

أعضاء