

Année 2023

N° : MS022/23

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en Dermatologie-Vénérologie*

Intitulé

**MELANOMES CUTANES :
ETUDE EPIDEMIO-CLINIQUE
CHEZ 68 PATIENTS**

Présenté par :

Docteur Najoua AMMAR

Sous la direction du :

Professeur Karima SENOUCI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

Remerciement

Chers maitres

En préambule de ce mémoire, Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à mon maitre et rapporteur de mémoire,

Mme le Pr Karima SENOUCI avec qui j'ai eu le privilège de travailler et d'apprécier ses qualités, ses valeurs, son sérieux, sa compétence et son sens du devoir

Votre soutien, vos qualités humaines et professionnelles m'ont énormément marqué

Je vous remercie profondément pour le soutien que vous m'avez accordé

À tous mes maitres :

Mme le professeur Leila BENZEKRI

Mme le professeur Nadia ISMAILI

Mme le professeur Mariam MEZIANE

Votre sens de la rigueur, votre méthodologie infailible et vos compétences très variées m'ont profondément marqué, vous m'avez aimablement encadré durant mon passage et vous m'avez inculqué les connaissances les plus justes

Apprendre à vos côtés était à la fois un plaisir et un honneur

Pour tout cela, je vous serais à jamais reconnaissante et dévouée

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

- **anti-CTLA** : Antibodies to cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4
- **anti-PD1** : Anti-programmed cell death-1
- **APS** : Anti paludeens de synthese
- **AZT** : Azathioprine
- **BRAF** : Baton Rouge Area Foundation
- **CCN** : Les cellules de la crête neurale
- **EDN3** : Endotheline 3
- **HMB 45** : Human Melanoma Black-45
- **IFN** : Interféron –
- **IL2** : Interleukine 2
- **IL2** : Interleukine 2
- **INO** : Institut national d'oncologie
- **l'EMA** : European medicines agency
- **la FDA** : Food and drug administration
- **MEK** : Mitogen-activated extracellular signal regulated **kinase**
- **MITF** : Microphthalmia
- **MS** : Mélanome de Spitz
- **NS** : Naevus de Spitz
- **Rb** : Retinoblastome
- **SOX-10** : Sry-related HMg-Box gene 10
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **UV** : Ultraviolet
- **XP** : Xeroderma pigmentosum

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : migration des mélanocytes depuis la crête neurale	5
Figure 2 : voies de transduction du signal et facteurs de transcription contribuant à la différenciation des mélanocytes	6
Figure 3 : localisation des mélanocytes au niveau de la couche basale de l'épiderme.....	8
Figure 4: les gènes moins courants qui, lorsqu'ils sont mutés, peuvent également entraîner un mélanome familial.....	34
Figure 5: modèle de progression linéaire	43
Figure 6: modèle des cellules souches	44
Figure 7: modèle du phénotype réversible	45
Figure 8: la règle ABCDE.....	49
Figure 9:: image dermoscopique montrant un patron parallèle au crêtes	54
Figure 10:: image dermoscopique montrant l'aspect d'un voile blanc-bleu.....	55
Figure 11: image dermoscopique montrant une vascularisation polymorphe	55
Figure 12: mélanome superficiel extensif.....	57
Figure 13: mélanome nodulaire.....	59
Figure 14: mélanome nodulaire.....	59
Figure 15: mélanome nodulaire.....	60
Figure 16: mélanome acro-lentigineux.....	63
Figure 17: mélanome acro-lentigineux.....	63
Figure 18: mélanome acro-lentigineux.....	64
Figure 19: mélanome acro-lentigineux.....	64
Figure 20: mélanome unguéal	66
Figure 21: mélanome unguéal	67

Figure 22: image histologique montrant une prolifération tumorale maligne de nature mélanocytaire.....	77
Figure 23: l'épaisseur de Breslow et le niveau de Clark	81
Figure 24: canaux lymphatiques efférents	89
Figure 25: technique de recherche du ganglion sentinelle.....	91
Figure 26: les marges d'exérèse	98
Figure 27: représentation schématique du mécanisme d'action des immunothérapies dirigées contre CTLA-4 et PD-L1	105
Figure 28: principes de la thérapie cellulaire adoptive.....	109
Figure 29: représentation schématique des voies des MAP kinases intracellulaire	111
Figure 30: résumé des différentes approches thérapeutiques.....	112
Figure 31: métastase à distance d'un mélanome acro-lentigineux	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : répartition des cas de mélanome en fonction du sexe	29
Tableau II : Age moyen de survenue de mélanome	30
Tableau III : Pourcentage de la topographie plantaire du mélanome dans les pays africains	32

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE	3
PATIENTS ET METHODES	9
RESULTATS	11
❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	12
❖ DONNEES CLINIQUES :	15
❖ DERMOSOCPIE :	17
❖ DONNEES HISTOLOGIQUES :	18
❖ BILAN D’EXTENSION :	20
❖ STADIFICATION :	21
❖ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	22
❖ EVOLUTION :	23
DISCUSSION	25
❖ HISTOIRE DU MELANOME CUTANE :	26
☐ Les momies Incas :	26
☐ Le cas de John Hunter :	26
☐ La mélanose :	26
☐ Fongoid disease :	26
☐ L’appellation mélanome :	26
☐ Le signe de Hutchinson :	27
☐ Le lentigo malin de Dubreuilh :	27
❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	28
☐ Fréquence/incidence :	28

□	Sex-ratio :.....	29
❖	REPARTITION SELON L'AGE :.....	30
❖	TOPOGRAPHIE.....	31
❖	PHYSIOPATHOLOGIE :	33
□	Facteurs de risque :.....	33
□	Facteurs de risque génétiques.....	33
□	Le terrain génétique :	33
□	Le phototype :.....	34
□	Le xeroderma pigmentosum.....	35
□	Facteurs de risque phénotypiques reflétant les interactions gène/environnement	36
□	Nævus mélanocytaires	36
□	Le nævus congénital géant :	36
□	Le nævus atypique :	36
□	Les nævus multiples :.....	37
□	Facteurs de risque environnementaux.....	37
□	Rayonnement ultraviolet	37
□	Photothérapie et bronzage en cabine.....	39
□	Autres facteurs de risque :	39
●	Pathogénie cellulaire :.....	42
●	Pathogénie moléculaire :	45
●	La réponse immunitaire de l'hôte :	47
❖	Diagnostic du mélanome :	48
□	Diagnostic clinique :.....	48
□	Dermosocpie :	50
□	La microscopie confocale à réflexion:.....	56

□	Formes cliniques :	56
❖	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUES :	74
o	Diagnostic positif de malignité.....	74
o	Facteurs histo-pronostiques :	79
o	Analyse moléculaire :	83
□	Diagnostic différentiel :	84
❖	BILAN INITIAL :	86
❖	CLASSIFICATION :	91
❖	PRONOSTIC :	94
❖	TRAITEMENT DU MELANOME :	97
❖	SURVEILLANCE :	114
❖	ÉVOLUTION	116
❖	PREVENTION	119
	CONCLUSION	121
	RESUME	124
	BIBLIOGRAPHIE	128

Introduction

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir de la dégénérescence des mélanocytes. 90% de ces tumeurs sont des mélanomes cutanés, qui prennent naissance des mélanocytes de la peau.

C'est le moins fréquent des cancers cutanés mais le plus agressif avec un fort potentiel métastatique. Actuellement toutes les études statistiques s'accordent pour une augmentation régulière de son incidence au cours des deux dernières décennies dans toutes les parties du monde en particulier dans les pays à fort ensoleillement comme le Maroc.

La gravité du pronostic de ce cancer en cas de découverte tardive ainsi que les options thérapeutiques qui restent limitées dans notre contexte, convergent fortement vers la nécessité de détecter et de traiter la lésion à un stade précoce, et d'intensifier les mesures de prévention afin d'optimiser au mieux le pronostic.

Pour réaliser notre étude nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Décrire le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du mélanome cutané chez les patients hospitalisés au service de dermatologie au CHU Ibn Sina de Rabat
- Comparer ce profil avec celui des autres séries marocaines et mondiales

Rappel
anatomo-physiologique

➤ **L'origine des mélanocytes :**

Les mélanocytes ont pour précurseurs les mélanoblastes, cellules dérivées de la crête neurale. Les crêtes neurales sont deux structures transitoires situées à la partie dorsale du tube neural, d'où dérivent, outre les mélanocytes, plusieurs lignées cellulaires, telles que des cellules de soutien du système nerveux, certains neurones, les cellules de la médullosurrénale et certaines cellules osseuses et mésenchymateuses du squelette facial(1)

Des amas de cellules se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales. En quittant le neuroépithélium les cellules des crêtes neurales perdent leur caractère cohésif. Ces cellules sont totipotentes et vont se différencier progressivement durant leur migration des crêtes neurales jusqu'à leur(s) territoire(s) cible(s). (2)

Par la suite, les mélanoblastes vont cheminer selon une voie dorsolatérale entre le dermomyotome et l'ectoderme. Dès la huitième semaine de vie embryonnaire chez l'homme, ils vont pénétrer et proliférer dans le mésoderme sous-épidermique, puis coloniser l'épiderme et les follicules pileux.

➤ **Spécification des mélanocytes :**

Les mélanocytes de la 1ère vague : les cellules de la crête neurale (CCN) migrant le long de la voie dorso-latérale sont spécifiées et se différencient en mélanoblastes, puis en mélanocytes.

Les mélanocytes de la 2ème vague : les CCN migrant selon la voie dorso-ventrale peuvent générer plusieurs types cellulaires, dont les précurseurs des cellules de Schwann qui migrent le long des nerfs périphériques innervant la peau. Ce n'est pas encore évident si ces mélanocytes sont le résultat d'une dédifférenciation des précurseurs des cellules de Schwann ou dérivent de cellules souches bipotentes associées aux nerfs.

Les mélanoblastes vont aussi coloniser certaines structures oculaires (choroïde, stroma ciliaire et irien), auditives (organe vestibulaire, strie vasculaire du canal cochléaire) et nerveuses (leptoméninges). (3)

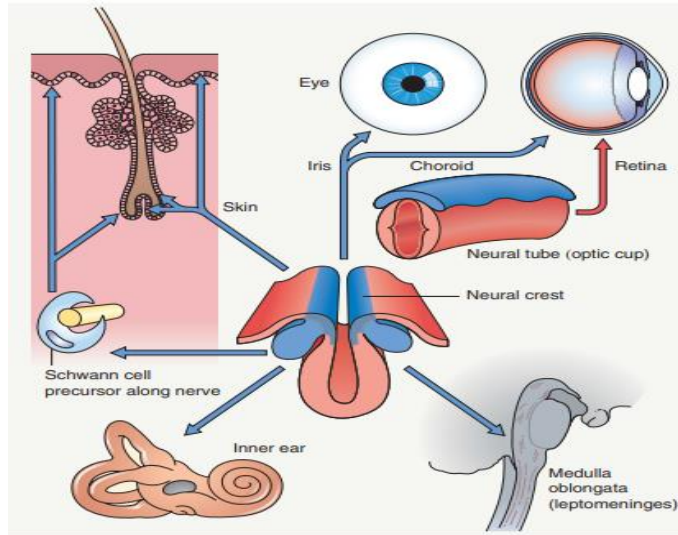


Figure 1 : migration des mélanocytes depuis la crête neurale

➤ La survie des mélanoblastes :

La survie et la migration des mélanoblastes, au cours de l'embryogénèse, dépendent de plusieurs voies de signalisation.

L'activation de ces voies aboutit à la régulation de facteurs de transcription qui contrôlent la survie, la croissance et la migration des précurseurs mélanocytaires :

-C-Kit : Un rôle du couple c-Kit/SCF dans la migration et/ou la survie des mélanoblastes. Certains travaux récents suggèrent qu'ils auraient une fonction anti apoptotique sur les cellules mélanocytaires en migration.

-Endothéline-3 (EDN3) : Un puissant mitogène des cellules pluripotentes des crêtes neurales et un inducteur de la différenciation de ces cellules vers les lignées mélanocytaires et gliale.

-**Microphthalmia (MITF)** : Facteur de transcription des enzymes clés de la mélanogénèse impliqué dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire et la régulation du développement et il intervient dans la survie des mélanocytes par le biais de la régulation du Bcl2: gène anti-apoptotique

-**SOX-10** : Un facteur de transcription impliqué dans le développement et la survie des mélanoblastes, qui agit indirectement sur ces cellules en stimulant l'expression du MITF en coopération avec PAX-3.

- **PAX-3** : joue un rôle dans la différenciation mélanocytaire (4)

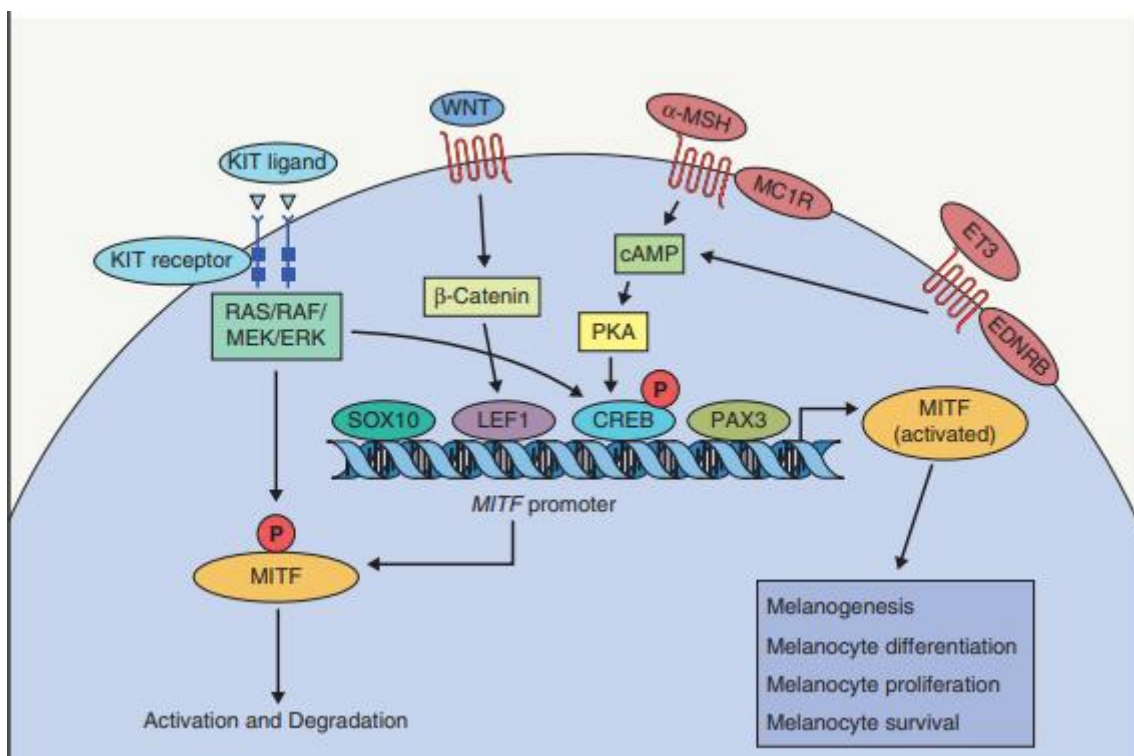


Figure 2 : voies de transduction du signal et facteurs de transcription contribuant à la différenciation des mélanocytes

➤ **Distribution :**

Au cours de l'embryogenèse, les mélanocytes producteurs de mélanine sont présents de manière diffuse dans le derme. Ils apparaissent pour la première fois dans la région de la tête et du cou à environ 10 semaines de gestation.

Toutefois, à la fin de la gestation, les mélanocytes dermiques actifs vont disparaître, sauf dans trois endroits anatomiques principaux : la tête et le cou, les faces dorsales des extrémités distales et la région pré-sacrée. Certains mélanocytes dermiques vont clairement migrer dans l'épiderme, mais compte tenu du nombre absolu de cellules dans les deux compartiments, l'apoptose des cellules pigmentaires va également se produire.

Les trois sites où les mélanocytes dermiques actifs sont encore présents au moment de la naissance coïncident avec les sites les plus courants pour les mélanocytoses dermiques et les mélanocytomes dermiques (nævus bleus).

Les mélanocytes sont identifiés dans l'épiderme du fœtus dès le 50^e jour de gestation.

Les mélanosomes contenant de la mélanine sont reconnaissables au cours du quatrième mois de gestation.

À l'exception des lésions néoplasiques bénignes et malignes, les mélanocytes résident dans la couche basale de l'épiderme, un emplacement qu'ils conservent tout au long de la vie, ses dendrites entrent en contact avec les kératinocytes cette association d'un mélanocyte avec ~30-40 kératinocytes environnants auxquels il transfère des mélanosomes a été appelée l'unité de mélanine épidermique. Cependant, les mélanocytes ne forment pas de connexions desmosomales avec les kératinocytes voisins ; leurs interactions avec les kératinocytes se font par l'intermédiaire des cadhérines(5)

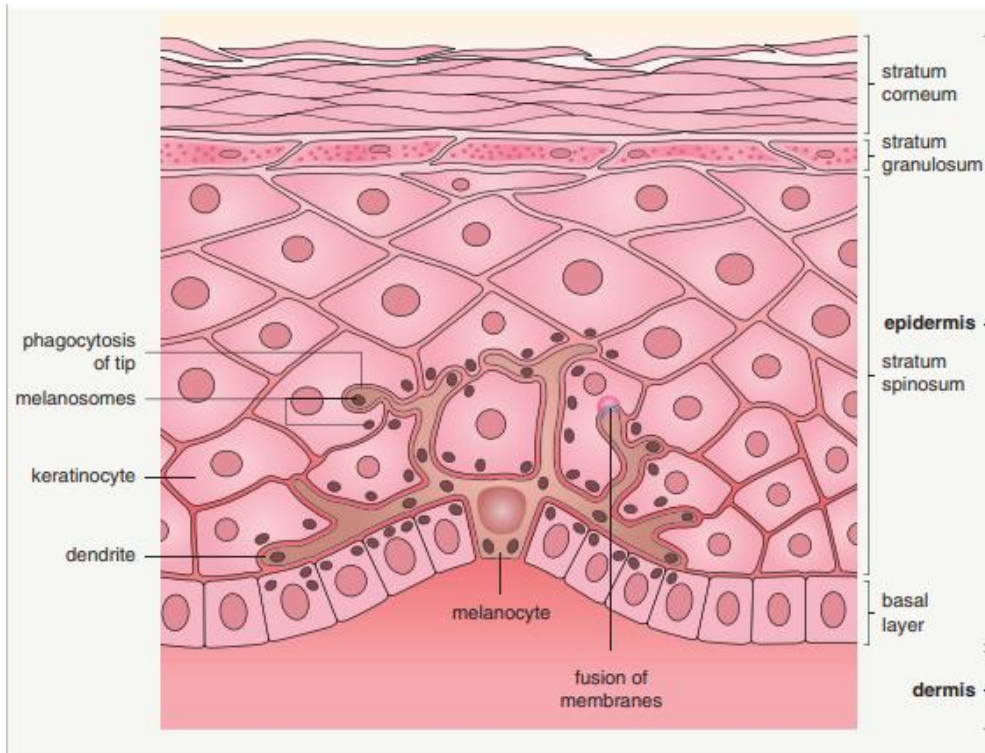


Figure 3 : localisation des mélanocytes au niveau de la couche basale de l'épiderme

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur tous les patients hospitalisés pour un mélanome cutané entre janvier 2004 et décembre 2022 (18 ans) au sein du Service de dermatologie-vénérologie au CHU Ibn Sina de Rabat.

Une fiche d'exploitation a été mise au point.

Celle-ci comportait:

- des données épidémiologiques: l'âge, le sexe, l'origine, la profession, le phototype et des informations sur les antécédents éventuels.
- des données cliniques: le délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic, le siège électif, l'aspect clinique, dermoscopique et le type anatomoclinique.
- des données histologiques: la nature mélanocytaire, les critères architecturaux, les critères cytologiques, l'indice de Breslow, le niveau de Clark, la régression et l'ulcération.
- Le bilan d'extension, le traitement et l'évolution éventuelle

L'analyse des résultats est réalisée avec le logiciel Jamovi (version2, 2), les graphiques sont élaborés grâce au tableur Excel.

Résultats

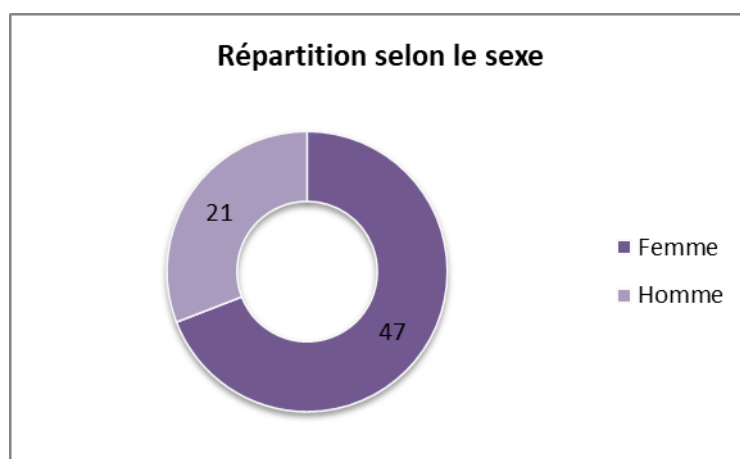
❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Fréquence :

Durant la période étudiée, de janvier 2004 à décembre 2022 (18ans), 68 patients ont pu être colligés au niveau du service de dermatologie au CHU Ibn Sina de Rabat, ce qui réalise un taux annuel de 3.7 nouveaux cas par an

Répartition selon le sexe :

Parmi les 68 cas enregistrés ; il y avait 47 femmes (69.1%) et 21 hommes (30.9%), le sexe ratio (H/F) était donc de 0.44



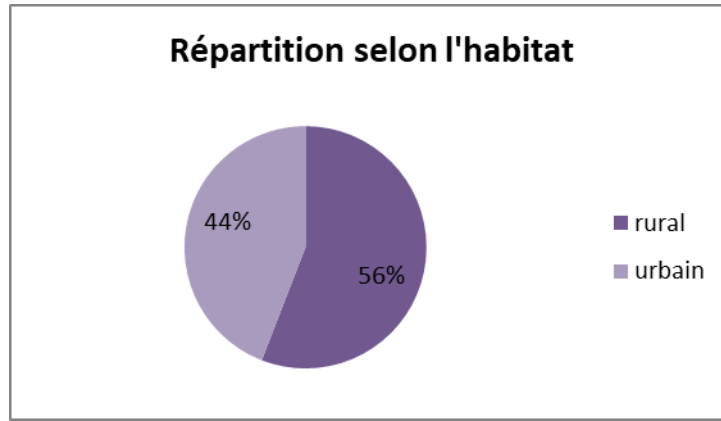
Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 57.36 ans avec des extrêmes allant de 15 à 90 ans

L'âge moyen de femmes atteintes était de 56.9 ans contre 57.6 ans pour les hommes

Répartition selon L'habitat :

Nous constatons que la majorité de nos malades sont issus du milieu rural avec un taux de 55.9%



La Profession :

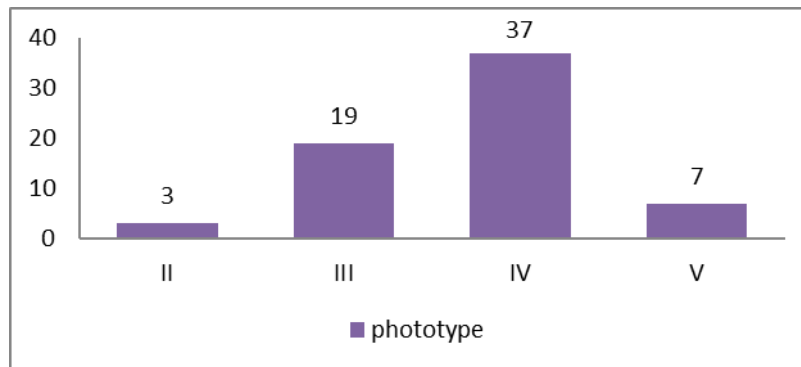
- Exposé au soleil :

12 (17.9%) de nos malades étaient des agriculteurs

Répartition selon le phototype :

Pour le phototype de nos patients, il s'agissait

- Phototype V chez 7 patients (10.3%),
- Phototype IV chez 37 patients (57.4%)
- Phototype III chez 19 patients (27.9%)
- Phototype II chez 3 patients (4.4%).



Antécédents d'exposition solaire et aux lampes UV :

○ Exposition chronique au soleil :

La notion d'exposition solaire chronique a été retrouvée chez 35 de nos malades (51.5%)

○ Exposition aux lampes UV :

Aucune exposition curative ou accidentelle aux radiations UV n'a été décrite chez les malades de notre série

Antécédents de traumatisme :

16 patients de notre série ont rapporté la notion de traumatisme plantaire ce qui réalise un taux de 23.5%

Antécédents personnels :

- ✓ Nævus multiples : 7 cas (10.4%)
- ✓ Alcool /Tabac : 5 patients (7.5%)
- ✓ Déficit immunitaire : aucun
- ✓ Cancer cutané : 1 cas de carcinome basocellulaire
- ✓ Genodermatoses : 1 cas de xeroderma pigmentosum

Antécédents familiaux :

Aucun cas d'antécédent familial de mélanome n'a été retrouvé dans notre série

❖ DONNEES CLINIQUES :

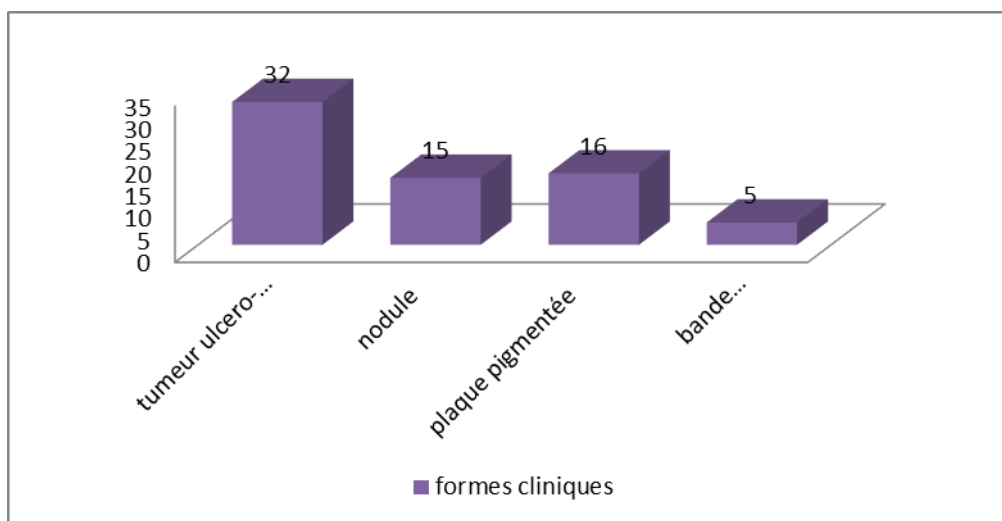
Délai diagnostic :

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le malade et l'exérèse du mélanome était en moyenne de 4.74ans avec des extrêmes allant de 1mois à 30ans

Type de lésion :

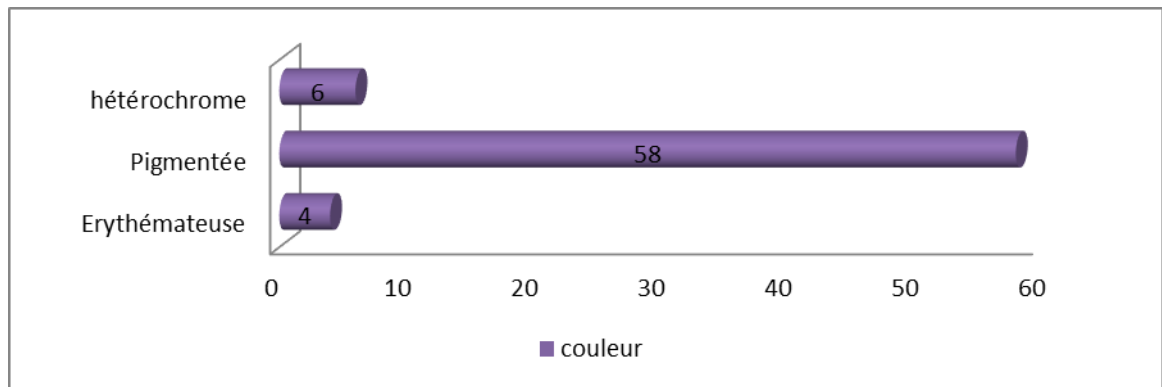
Cliniquement

- Tumeur ulcéro-bourgeonnante : 32 cas (47.1%)
- Nodule : 15 cas (22.1%)
- Plaque pigmentée : 16 cas (23.6%)
- Bande mélanonychique : 5cas (7.4%)



Couleur :

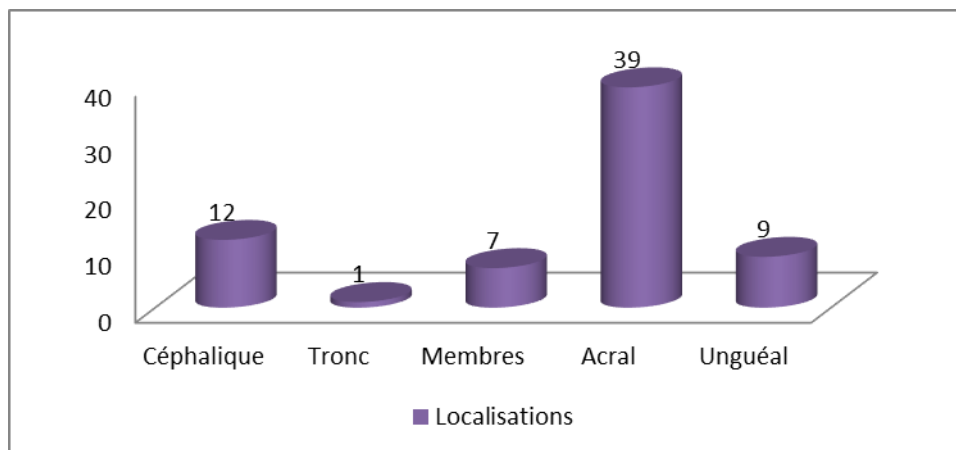
- Erythémateuse : 4 cas 5.9%
- Pigmentée : 58 cas 85.3%
- Hétérochrome : 6 cas 8.8%



Le siège :

Les localisations du mélanome se répartissent comme suit :

- Céphalique : 12 cas 17.6%
- Tronc : 1 cas 1.5%
- Membres : 7cas 10.3%
- Acral : 39 cas 57.4%
- Unguéal : 9 cas 13.2%
- Muqueux : 0 cas



De novo ou sur nævus :

Dans notre série, 15 cas de mélanome cutané ont été enregistrés sur nævus préexistant ce qui réalise un taux de 22.1 % des cas

Adénopathies :

23 Patients (34%) de notre série avaient des adénopathies cliniques repartis de la manière suivante :

- Inguinales : 16 cas 23.6%
- Axillaires : 4 cas 6.9%
- Cervicales : 4 cas 6%

Métastases cutanées :

Retrouvés chez 9 malades (14.4%)

❖ **DERMOSOCPIE :**

L'examen dermoscopique a été réalisé chez 27 de nos patients

Les aspects dermoscopiques les plus fréquents étaient les suivants :

- Le voile blanc-bleu : 16 malades
- Un patron parallèle aux crêtes : 9 malades
- La tâche d'encre atypique : 7 malades
- Une vascularisation polymorphe : 6 malades

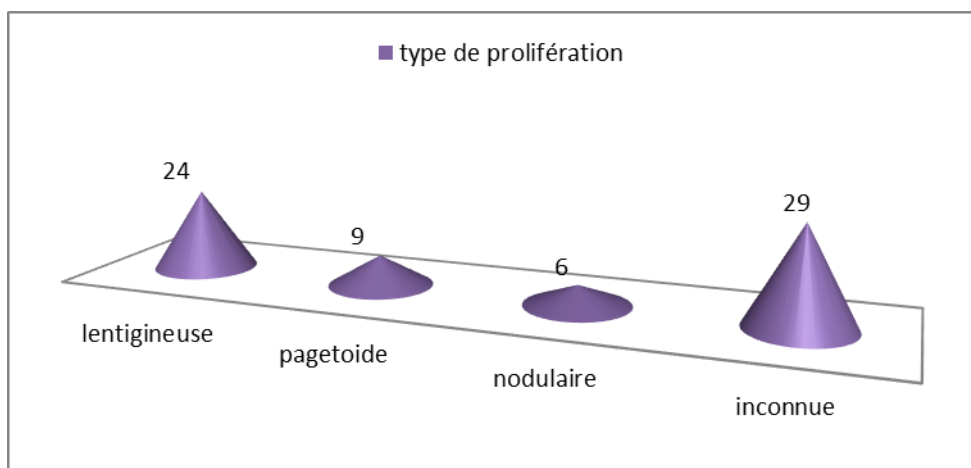
❖ DONNEES HISTOLOGIQUES :

L'examen anatomopathologique a permis de confirmer le diagnostic de mélanome chez tous les patients de notre série

Type de prolifération :

Précisée chez 39 patients répartis comme suit

1. Lentigineuse : 24 malades
2. Pagetoide : 9 malades
3. Nodulaire : 6 malades
4. Inconnu : 29 malades



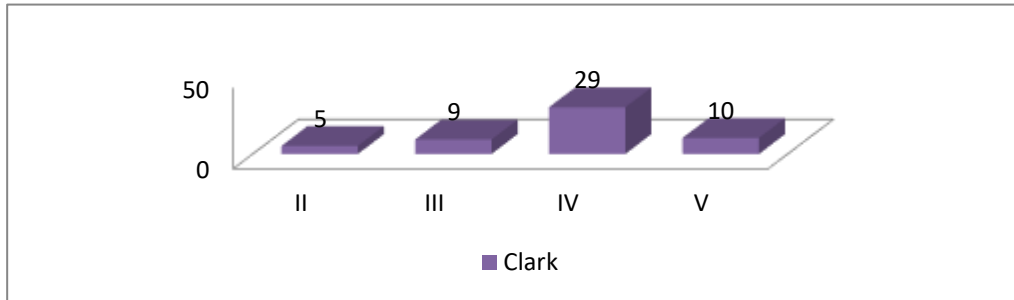
Ulcération :

Présente chez 38 cas, ce qui réalise un taux de 66.7%

Breslow : précisé chez 44 patients et varie entre 1 et 44 mm avec une médiane de 6.5 mm

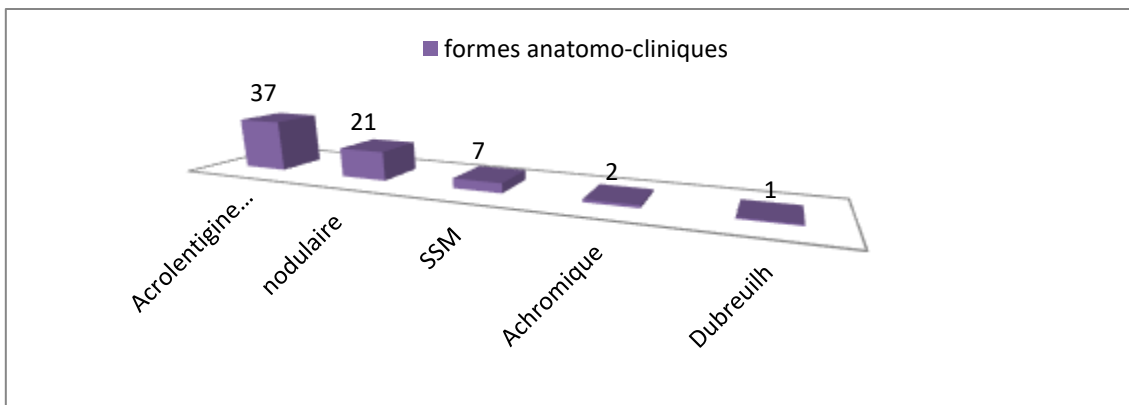
Clark : précisé chez 53 patients repartis comme suite :

- II : 5 cas 9.4%
- III : 9 cas 17%
- IV : 29 cas 54.7%
- V : 10 cas 18.9%



Forme anatomo-clinique :

- Acrolentigineux : 37 cas 54.4%
- nodulaire : 21 cas 30.9%
- SSM : 7 cas 10.3%
- Achromique : 2 cas 3%
- Dubreuilh : 1 cas 1.5%

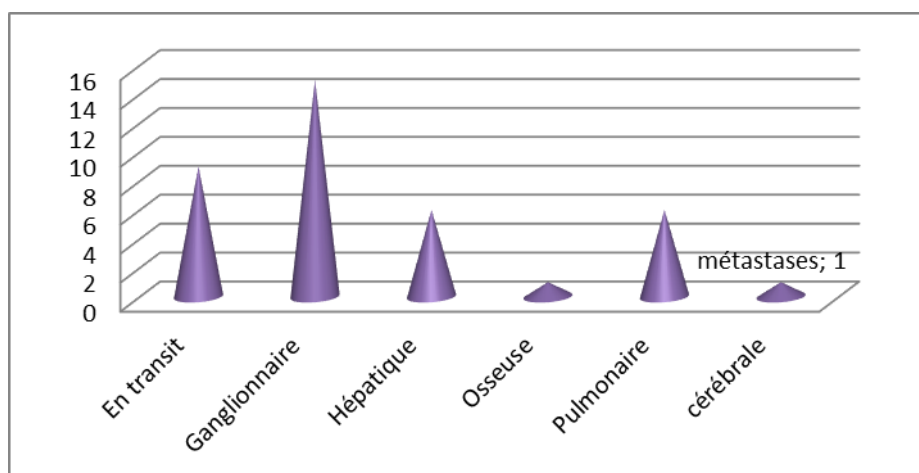


❖ BILAN D'EXTENSION :

Métastases :

Des métastases étaient notées chez 38 patients (58.6 %) repartis de la manière suivante

- Ganglionnaire : 15 cas 21.8%
- En transit : 9 cas 14.4%
- Hépatique : 6 cas 9.6 %
- Pulmonaire : 6 cas 9.6%
- Osseuse : 1 cas 1.6%
- Cérébrale : 1 cas 1.6%



LDH :

Précisé chez 60 patients

Elevé chez 8 patients

❖ STADIFICATION :

Selon la stadification AJCC, nos malades étaient classés comme suit :

IA : 3 cas 5.9%

IB : 3 cas 5.9 %

IIA : 6 cas 11.8 %

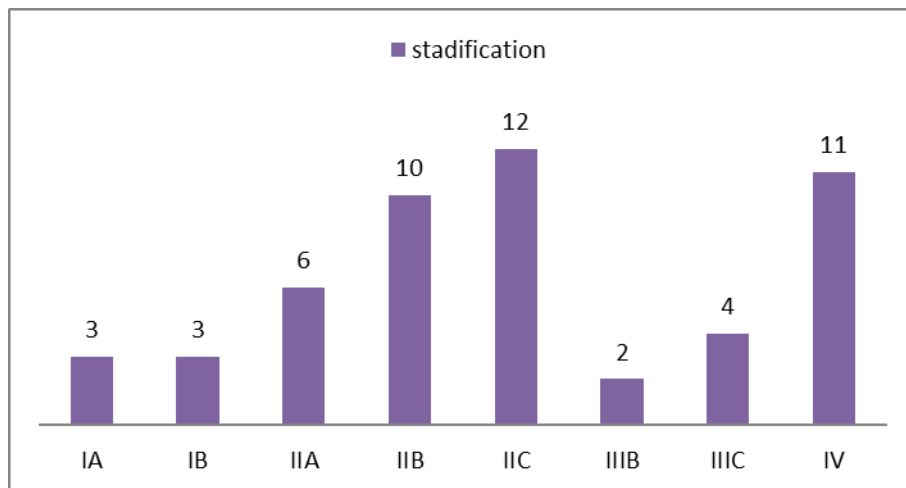
IIB : 10 cas 19.6%

IIC : 12 cas 23.5 %

IIIB : 2cas 3.9%

IIIC : 4cas 7.8%

IV : 11 cas 21.6%

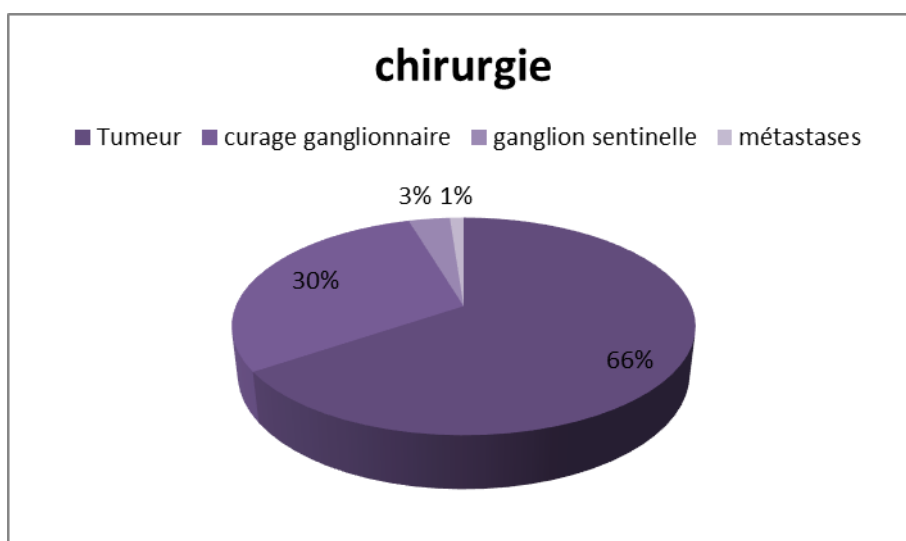


❖ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Sur le plan thérapeutique, nos malades ont bénéficié d'une :

Chirurgie :

- De la tumeur : 57 patients 93.5 %
- Curage ganglionnaire : 26 patients 44.8%
- Ganglion sentinelle : 3 patients 5.1%
- Des métastases : 1 patient 1.8% : (métastase parotidienne)



Traitement médical :

- Poly-Chimiothérapie : 6 patients 10.9% (la dacrabazine était le traitement conventionnel)
- Radiothérapie : 1 patient
- Immunothérapie : 6 patients 11.5% :
 - interféron alpha : 1 cas
 - Anticorps anti-PD1 (Pembrolizumab) : 5 cas

❖ EVOLUTION :

- Rémission sans récurrence:

16 de nos patients (23.5%) ont eu une bonne évolution clinique sans récurrence ni métastases avec un recul moyen de un an et 09 mois

- Récurrence :

3 patients (4.41%) ont récidivé localement après un délai moyen de 2ans de la prise en charge chirurgicale initiale

- Progression locorégionale :

Une progression locorégionale a été objectivée chez 3 patients soit 4.41% après un délai moyen de 2ans

- Progression à distance :

Une patiente (1.47%) a présenté une progression à distance au bout d'une année

- Décès :

Décès de 6 malades après un délai compris entre 9mois et 5 ans soit une moyenne de 3ans d'évolution, dont 5 malades avaient des localisations secondaires au moment du diagnostic (ganglionnaires et viscérales)

- Perdus de vue :

41 patients soit 60 % ont été perdus de vue, étant donné le fait qu'ils étaient adressés en oncologie(INO) pour complément de prise en charge, ce qui a empêché leur suivi et l'évaluation de leur évolution.

Discussion

❖ HISTOIRE DU MELANOME CUTANE :

➤ Les momies Incas :

C'est au cours des années 1960 que la plus ancienne description de mélanome a été faite devant des métastases diffuses sur des squelettes des momies précolombiennes (datées d'environ 2400) et qui présentaient sur la peau des lésions pigmentées (6)

➤ Le cas de John Hunter :

En 1787, le chirurgien Ecossais John Hunter opéra un patient de 35ans présentant une adénopathie métastatique sous maxillaires qu'il appelait « excroissance fongueuse cancéreuse » (cancerous fungous excrescence) une étude microscopique de la pièce a été faite en 1968 confirmant sa nature mélanocytaire et affirmant son caractère secondaire (7)

➤ La mélanose :

René Laennec propose l'appellation « mélanose » pour designer cette tumeur noire à partir du grec melas, qui veut dire noir. (8,9)

➤ Fongoid disease :

Le premier cas de mélanome avec des métastases abdominales, pulmonaires, cardiaques et cérébrales a été décrit en 1820 par le médecin anglais William Norris (10)

➤ L'appellation mélanome :

Le terme « melanoma » a été introduit en 1838 par Robert Carswell (11)

➤ **Le signe de Hutchinson :**

En 1857, Jonathan Hutchinson décrit le cas d'un mélanome du gros orteil découvert suite à un panaris unguéal puis propose le terme de « melanotic whitlow » il décrit également un signe diagnostique « a little border of coal-black colour » a l'origine du signe de Hutchinson (12,13)

➤ **Le lentigo malin de Dubreuilh :**

En 1894, William Dubreuilh décrit le lentigo malin des vieillards (14,15)

- Les niveaux de Clark /L'indice de Breslow :

En 1966, l'américain Wallace Clark propose un système de classification à visée pronostique reposant sur le niveau d'invasion histologique de la tumeur (16)

En 1970 l'américain Alexander Breslow suggère que le pronostic du mélanome cutané était lié à la fois à la taille de la tumeur et à son niveau d'invasion et que l'épaisseur de la tumeur est plus significative(17,18)

Le travail de Clark et Breslow est toujours d'actualité

❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

➤ Fréquence/incidence :

Les données statistiques confirment que l'incidence du mélanome a augmenté partout dans le monde ces dernières années, en particulier chez la population à peau claire âgée entre 30 et 50 ans.

En Europe, le taux d'incidence oscille entre 3 et 15 cas pour 100000 habitants par an. Il existe certes, un gradient d'incidence nord-sud avec un taux élevé enregistré dans les pays du nord tels que la Norvège, la Suède et des taux faibles au sud de l'Europe (l'Espagne et l'Italie). Ce gradient met en évidence l'importance du phototype dans la survenue du mélanome. (19)

Les zones les moins touchées sont principalement l'Asie et l'Afrique. Les pays asiatiques tels que la Chine et le Japon enregistrent les valeurs les plus basses avec un taux d'incidence de moins de 0.5 cas par 100000 habitants par an (20,21)

En Afrique malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations

Au Maroc, comme pour les autres pays du Maghreb, avec lesquels il partage les mêmes facteurs de risques (soleil, xeroderma pigmentosum..) et les mêmes habitudes, ce taux d'incidence est bas. On rapporte toutefois que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre 1973 et 1994 au CHU de Casablanca et Rabat donnant un taux d'incidence de 13 cas par an. Selon une étude publiée en 2004 s'étalant entre 1984 et 2002 réalisée par l'équipe du CHU de Casablanca, le mélanome cutané représente 3.5% dans cancers cutanés diagnostiqués. Cette faible incidence est d'ailleurs comparable à celle des autres pays maghrébins. (22-24)

Dans notre série, nous avons enregistré un taux annuel de 3.7 nouveaux cas par an, ce qui concorde avec les chiffres de la série de Casablanca.

➤ Sex-ratio :

Le taux d'incidence standardisée à la population mondiale est de 9.5 pour 100000 habitants par an chez les femmes et de 7.6 chez les hommes, ce qui correspond à un sex-ratio homme/femme de 0.8. Le mélanome vient au 9eme rang parmi tous les cancers de la femme et au 13eme rang chez l'homme. (21)

Au Maroc, suivant l'étude de Bennouna Biaz et al il y a une prédominance masculine de 61.5% contre 38.5% chez les femmes avec un sex-ratio de 1.59. Pour l'étude d'Ahrich et al il a été noté une prédominance féminine 52.8% avec un sex-ratio de 0.97.

Notre série révèle une prédominance féminine (69.1%) avec un sex-ratio de 0.44 alors que dans l'étude de Zouhair et al, le sex-ratio est de 1.15 avec une légère prédominance masculine 53%.

Cette différence notée entre des séries marocaines menées sur des générations différentes pourrait être expliquée par le fait que le mélanome touchait presque exclusivement l'homme et que par la suite, les modifications des habitudes vestimentaires des femmes et leur participations à la vie active loin de chez elles ont fait apparaitre de plus en plus de cas féminins.

Il est important de signaler que la tendance actuelle se dirige vers la sélection masculine dans les pays occidentaux ou les programmes de prévention lancée n'ont autrefois ciblé que l'élément féminin.

Tableau I : répartition des cas de mélanome en fonction du sexe

Auteurs	Sexe Masculin %	Sexe féminin %
F. Bennouna Biaz	61.5	38.5
Zouhair	47	53
Ahrich	47.2	52.8
Notre série	31	69.1

❖ REPARTITION SELON L'AGE :

Bien que le mélanome survienne à tout âge, il atteint plus particulièrement les personnes âgées de 30 et 50 ans

Au Maroc, selon Bennouna Biaz et al, le mélanome se déclare entre 6 et 95 ans avec une moyenne de 51 ans chez les femmes et de 60 ans chez les hommes. (22)

Concernant notre série l'âge moyen de nos patients était de 55.6 ans avec des extrêmes allant de 9 à 99 ans ce qui concorde avec l'étude de Zouhair et al, et d'Ahrich et al dont l'âge moyen était de 55ans et 55.3ans respectivement.

A noter que certaines formes come le SSM sont spécifiques aux sujets jeunes alors que les formes nodulaires et acro-lentigineuses sont plus fréquents chez le sujet âgé

Tableau II : Age moyen de survenue de mélanome

Auteurs	Age moyen de survenue
Zouhair	55ans
Ahrich	55.3ans
Notre série	55.6 ans

❖ TOPOGRAPHIE

Dans notre série , le mélanome se localise dans 67.7% des cas au niveau des membres inférieurs que ce soit chez L'homme ou chez la femme , ce qui est aussi le cas des mélanomes africaines et maghrébins ainsi que pour les séries féminines occidentales (jambes) . Pour les séries masculines occidentales, les topographies tronculaires et cervicales sont majoritaires ; les constatations faites pour ces populations occidentales concordent avec les modifications vestimentaires (vêtements courts) et de bronzage de ces populations.

En fait, la particularité du mélanome marocain, révélée dans les études précédentes et confirmé par notre étude, est la localisation plantaire du mélanome qui est notée dans 57.4% des cas dans notre série (57% pour Bennouna ,54% pour Zouhair 52.3% pour Ahrich). Cette quasi prédominance plantaire s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégé par la pigmentation naturelle et qui est victime de microtraumatismes répétés ceux-ci étant impliqués par certains dans la genèse du mélanome. Le caractère caché de cette zone explique aussi le retard diagnostic observé dans notre série .Ces localisations sont d'ailleurs partagées avec les populations maghrébines et subsahariennes. (23,25)

**Tableau III : Pourcentage de la topographie plantaire
du mélanome dans les pays africains**

Auteurs	Site plantaire %
Zeghlaoui (tunisie)	70
Boudghène-Stambouli (algerie)	50
Diomande (Côte-d'Ivoire)	62
Pitche (Togo)	63.5
F. Benouna Biaz (Maroc)	57
Zouhair (Maroc)	54
Ahrich(Maroc)	52.3
Notre série	57.4

❖ **PHYSIOPATHOLOGIE :**

➤ **Facteurs de risque :**

Le mélanome est considéré comme une maladie multifactorielle résultant d'une interaction entre la susceptibilité génétique et l'exposition environnementale. Les facteurs de risque du développement de mélanome cutané peuvent être divisés en trois catégories : (1) les facteurs génétiques ; (2) les manifestations phénotypiques des interactions gène-environnement ; et (3) les facteurs environnementaux.

▪ **Facteurs de risque génétiques**

✓ **Le terrain génétique :**

Un antécédent du mélanome chez un sujet donné semble représenter un facteur de risque de survenue d'un mélanome pour lui et pour les membres de sa famille.

Ce risque est particulièrement élevé X2 ou 3 s'il y a atteinte d'un parent du premier degré.

On évalue à environ 10% les mélanomes qui surviennent dans un contexte familial(29)

De nombreuses mutations et polymorphismes génétiques germinaux peuvent prédisposer au développement de mélanome

Le principal locus de gène de susceptibilité à forte pénétrance associé au mélanome familial est CDKN2A. (30,31)

Environ 2 % des mélanomes cutanés peuvent être spécifiquement attribués à des mutations germinales pathogènes de CDKN2A35.

Des mutations germinales de CDKN2A sont observées dans environ 20 % des mélanomes familiaux

Ce locus code pour deux produits protéiques distincts, p16 et p14ARF qui agissent en exerçant des effets régulateurs sur la progression du cycle cellulaire par l'intermédiaire des voies de la protéine du rétinoblastome (Rb) et de la p53, respectivement (32,33)

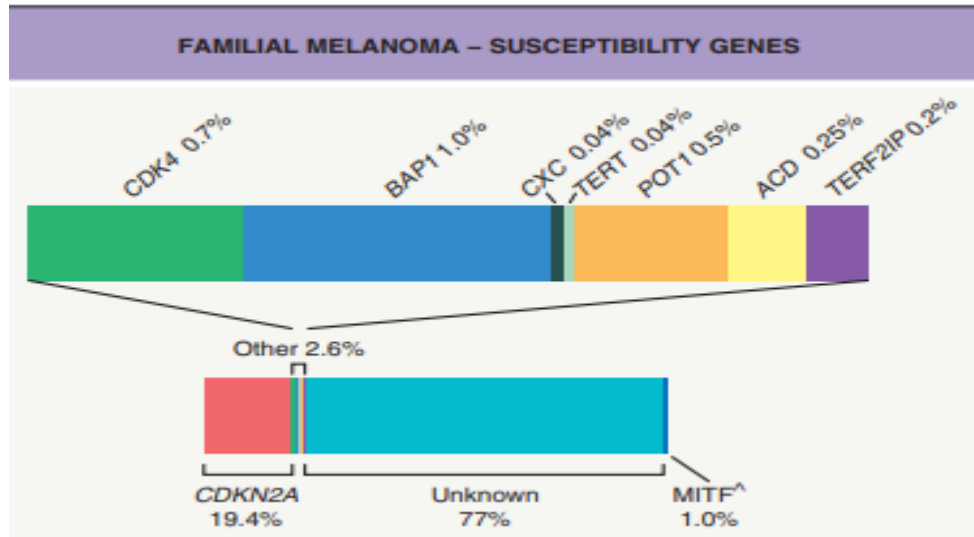


Figure 4: les gènes moins courants qui, lorsqu'ils sont mutés, peuvent également entraîner un mélanome familial

Dans notre série aucun cas de mélanome familial n'a été noté

✓ **Le phototype :**

Le risque de mélanome est estimé à 1,47, 1,61 et 1,52 respectivement pour les individus ayant des yeux bleus, verts et noisette par rapport aux yeux foncés

Pour la couleur des cheveux, l'association la plus forte avec le mélanome a été objectivée chez les personnes aux cheveux roux, avec un risque de mélanome plus que triplé par rapport aux sujets aux cheveux foncés

Le risque de mélanome est également accru chez les sujets aux cheveux blonds et bruns clairs par rapport aux sujets aux cheveux foncés

Concernant la couleur de la peau, les sujets à phototype clair présentaient un risque de mélanome doublé par rapport aux sujets à phototype plus foncé

Enfin, un nombre élevé de taches de rousseur était associée à un risque significativement doublé de mélanome : SRR 2,10 (34,35)

Pour notre série ,54.7% de nos patients étaient de phototype IV

En fait, cette grande proportion du phototype foncé explique la rareté du mélanome dans les pays du Maghreb et de l’Afrique malgré un ensoleillement considérable.

✓ **Le xeroderma pigmentosum**

C’est une genodermatose rare dans laquelle les anomalies de réparation de l’ADN conduisent à un risque de mélanome multiplié par 2000.

C’est le cas des mélanomes de type : mélanome superficiel extensif ou surtout de mélanomes de Dubreuilh, survenant en général après la puberté

Au Maroc, Bennouna Biaz et al retiennent dans leur étude un taux de 1.20% de mélanomes sur XP, zouhair et al rapportent que les 4 cas de mélanomes sur XP étaient des cas pédiatriques, Ahrich et al rapportent 1 cas de mélanome sur XP

En Tunisie suivant Fazaa et al 28% de mélanomes ont été recensées sur XP (26)

Dans notre série nous avons noté un cas de mélanomes sur XP chez un enfant (1.47%)

La prédominance des lésions sur zones photo-exposées est une preuve de plus de l’implication des UV dans la survenue du mélanome sur XP (36)

Auteurs	% mélanome sur XP
B. Fazaa	5.5
Bennouna – Biaz	1.2
Ahrich	0.5
Notre série	1.47

▪ Facteurs de risque phénotypiques reflétant les interactions gène/environnement

Les facteurs de risque indépendants les plus importants pour le développement du mélanome cutané sont ceux qui reflètent une combinaison de susceptibilité génétique et d'exposition environnementale

✓ Nævus mélanocytaires

Trois types ou situations de nævus méritent une attention particulière à savoir : nævus congénital géant, le nævus cliniquement atypique et les cas de nævus multiples

✓ Le nævus congénital géant :

Le risque de dégénérescence au cours de toute la vie se situe entre 5% et 12% voire 15% .Ce risque dépend de la surface du nævus congénital .La transformation survient avant la puberté, plus particulièrement chez l'enfant de moins de 5ans mais le risque reste permanent à tout âge (37)

✓ Le nævus atypique :

Décrit pour la première fois en 1978, le diagnostic de nævus mélanocytaire atypique repose sur la présence d'au moins trois des critères suivants : (1) un diamètre ≥ 5 mm ; (2) des bords mal définis ; (3) une surface irrégulière ; (4) des teintes variables; et (5) la présence simultanée de composantes papuleuses et maculeuses.

Un risque relatif de développer un mélanome cutané pouvant aller jusqu'à 500 fois a été décrit.

Cependant, des nævi mélanocytaires atypiques sporadiques sont souvent diagnostiqués chez des individus "normaux" en dehors du cadre du syndrome du nævus atypique (38)

✓ **Les nævus multiples :**

L'association entre l'augmentation du nombre de nævus et le risque de mélanome est la plus forte pour le mélanome superficiel et le mélanome nodulaire

Pour les personnes ayant plus de 50 nævus mélanocytaires communs, le risque relatif de mélanome varie de 6,9 à 53,9. (39)

Dans notre série ; le taux de mélanome naissant à partir d'un nævus préexistant est de 22.1% (18.8% pour la série de Ahrich et al) semblable à celui de la littérature qui est de 20 à 25%.

▪ **Facteurs de risque environnementaux**

✓ **Rayonnement ultraviolet**

Le principal facteur de risque environnemental potentiellement modifiable influençant la survenue de mélanome est l'exposition solaire.

Le rayonnement UV se situe dans l'intervalle des longueurs d'ondes compris entre 100 et 400 nm de la partie non-ionisante du spectre électromagnétique.

Il est classé en trois catégories UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) et UVC (100-280nm) et peut être émis par des sources naturelles (rayonnement solaire) ou artificielles

Le rôle des UVB, principales radiations impliquées dans l'érythème, dans la photocarcinogénèse est connu depuis longtemps

Les UVA qui représentent la partie la moins énergétiques des UV solaires, sont cependant 20 à 100 fois plus abondants que les UVB

Des études plus récentes ont pu démontrer qu'en fait les UVA et plus particulièrement les UVA1 pouvaient être à l'origine des mêmes effets mutagènes et donc inducteurs de mélanome que les UVB

Le rôle du soleil dans le développement du mélanome fait l'objet d'un débat depuis des décennies, en partie parce que le rôle étiologique du soleil est beaucoup moins clair que pour d'autres tumeurs telles que le carcinome épidermoïde cutané.

En effet, le mélanome est clairement une maladie multifactorielle et le fait d'imposer une position "tout ou rien" concernant l'exposition au soleil représente une simplification excessive et erronée. Cela dit, les caractéristiques cliniques et épidémiologiques suivantes ont soulevé des doutes quant à l'impact de l'exposition solaire sur le développement du mélanome :

- en dehors du lentigo malin, la distribution anatomique du mélanome ne correspond pas souvent aux sites d'exposition solaire cumulative la plus importante, comme c'est le cas pour le carcinome épidermoïde cutané.

- Le mélanome se développe le plus souvent chez les adultes d'âge moyen, et non chez les personnes âgées qui sont les plus exposées au soleil.

- Dans la plupart des études cas rapportées, ni une exposition solaire cumulée plus importante à l'âge adulte, ni des coups de soleil au cours des années précédentes n'ont été associés à une augmentation du risque de mélanome.

Les premières indications d'un rôle étiologique de la lumière solaire sont venues de l'observation que l'incidence du mélanome était plus élevée dans les populations blanches vivant le plus près de l'équateur.

Par ailleurs, De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque de mélanome était étroitement associé aux expositions intermittentes et intenses et à la fréquence des coups de soleil dans l'enfance et l'adolescence mais que les coups de soleil supplémentaires survenus à l'âge adulte ne contribuent pas à augmenter davantage le risque. (40-42)

✓ **Photothérapie et bronzage en cabine**

L'exposition aux UV-A lors d'une séance en lit de bronzage est significativement plus élevée que l'exposition lors d'activités extérieures normales

L'augmentation du risque est plus importante si première utilisation avant 35 ans.
(43)

✓ **Autres facteurs de risque :**

❖ **Traumatisme :**

La première description du mélanome sous-unguéal a été faite en 1886, par Sir Jonathan Hutchinson qui signale son attribution fréquente en premier lieu à une blessure

Et Depuis, de nombreuses observations ont été rapportées, suggérant un rôle possible des traumatismes dans la survenue de mélanomes de tout siège (44)

Le rôle causal possible des traumatismes reste sujet à controverse dans la littérature

De nombreux auteurs ont souligné la possibilité que des traumatismes antérieurs n'aient été que des coïncidences rappelées à la mémoire des malades ou que des traumatismes secondaires n'aient joué qu'un rôle révélateur d'une lésion préexistante. Le besoin de rationaliser l'histoire de la lésion est également à prendre en considération, de même que l'évolution naturelle d'une lésion vers une ulcération saignante pour être attribuée comme la conséquence de traumatisme

Cependant, des données plus récentes renforcent l'hypothèse de l'implication des traumatismes dans la genèse des formes acrales de mélanome(45)

Le rôle éventuel de la marche pieds nus reste discuté. Plusieurs études ont été réalisées, principalement sur des patients de phototype VI, avec des résultats contradictoires.

Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le rôle potentiel des traumatismes dans la genèse de certains mélanomes. Ils pourraient jouer un rôle de promotion d'une progression tumorale médiée par les cytokines secrétées au cours de la cicatrisation qui agissent sur la prolifération et la différenciation mélanocytaires et la micro-vascularisation tumorale. Ils pourraient également agir par activation directe du transport tumoral micro-vasculaire. Cette hypothèse est en partie contredite par les études qui ont montré que la biopsie partielle des mélanomes ne favorisait pas leur dissémination(46)

La notion de traumatisme plantaire a été rapportée chez 23.5% de nos malades. Les autres séries marocaines de Bennouna, Zouhair et Ahrich rapportent un taux de 6%,15% et 10.2% respectivement ; alors que dans la littérature occidentale, le traumatisme n'est que rarement évoqué comme facteur favorisant.

❖ **Facteur hormonal**

L'influence des facteurs hormonaux dans le mélanome est connue depuis longtemps grâce aux observations habituelles des poussées évolutives qu'entraîne la grossesse. En revanche, aucune association n'a été mise en évidence entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de mélanome.

L'acceptation du mélanome en tant que tumeur à composante endocrinienne a été confirmée par le dosage des récepteurs hormonaux. Environ la moitié des mélanomes ont des récepteurs cytoplasmiques aux œstrogènes et à la progestérone. La présence de récepteurs hormonaux constitue un élément de bon pronostic relatif. (47)

❖ **Immunodépression**

L'état immunitaire joue un rôle dans la genèse du mélanome dans la mesure où toute situation d'immunodépression (surtout cellulaire) serait responsable d'un échappement de la cellule maligne aux moyens de défenses endogènes et par conséquent une multiplication incontrôlée.

C'est ainsi qu'un taux élevé de mélanome a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés : hémodialysée, malades sous corticothérapie ou immunosuppresseurs, VIH.

Chez ces malades, la topographie des mélanomes est différentes de celle de la population immunocompétente (zones non photo-exposées) ce qui permet d'évoquer l'implication d'autres facteurs que l'exposition solaire dans la genèse de cette néoplasie (48)

❖ **Facteurs diététiques :**

✓ La consommation d'agrumes

Est associée à un risque accru de mélanome. Ce résultat est quelque peu paradoxal car il a été démontré que la vitamine C avait une toxicité in vitro pour les cellules de mélanome.

La consommation de plus de 1,6 portion d'agrumes par jour augmente le risque de mélanome. Le mécanisme incriminé est dû à la présence de psoralènes et de furocoumarines dans ces fruits, qui interagissent avec les UV pour stimuler la prolifération des cellules de mélanome(49)

✓ La consommation d'alcool

Il a été démontré que la consommation d'alcool est associée à un risque élevé de mélanome cutané. Ce risque est d'avantage associé à des sites peu exposés au soleil. La consommation d'alcool peut augmenter la gravité des coups de soleil. L'alcool agit comme un photosensibilisant en combinaison avec la lumière UV, générant des espèces réactives de l'oxygène. (50)

Concernant les malades de notre série, la notion de consommation d'alcool a été retrouvée chez 5 patients (7.5%).

✓ La vitamine D

In vitro, cette molécule présente un potentiel anticancéreux puisqu'elle régule la croissance, la différenciation et l'apoptose des cellules qui sont des mécanismes cellulaires centraux dans le développement et la progression du cancer. De plus, des études épidémiologiques suggèrent une association entre un faible taux de vitamine D et une épaisseur de Breslow plus importante et à un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints de mélanome. En revanche, il n'y a probablement pas d'association entre les niveaux de vitamine D et l'incidence du mélanome. Il est possible que la vitamine D circulante joue un rôle plus important dans la prévention de la progression du mélanome que dans la prévention du développement du mélanome. (51)

✓ Obésité

Dans le mélanome, les adipocytes orchestrent la progression tumorale, avec un impact amplifié en cas d'obésité. Plus précisément, les adipocytes transfèrent aux cellules de mélanome, via des petites vésicules, un excès de β -caténine qui réprime l'expression de p16 dans les cellules cancéreuses. En obésité, ce mécanisme est fortement amplifié. P16 étant une protéine dont le contrôle est associée à la progression tumorale, la conséquence de ce transfert est une augmentation de l'agressivité des mélanomes(52)

● **Pathogénie cellulaire :**

✓ **le modèle de progression linéaire :**

Environ 25 à 33 % des mélanomes cutanés sont issus de nævus .Le modèle de Clark de la pathogenèse du mélanome postule qu'une série d'étapes se produisent au cours de la progression du mélanocyte normal vers le mélanome .Ces étapes comprennent la formation de nævus banals, puis de nævus dysplasiques, puis de mélanomes in situ, et enfin de mélanomes invasifs ; un chemin supposé être guidé par l'accumulation progressive de changements génétiques/épigénétiques pathogènes

Il a été démontré que la transformation des nævi en mélanome se produit le plus souvent sur une peau endommagée par le soleil de façon intermittente, chez des patients relativement jeunes. Le mélanome superficiel est le sous-type histologique le plus courant dans ces lésions. Une étude a suggéré que les nævus jonctionnels et composés pourraient être relativement plus susceptibles de donner lieu à un mélanome que les nævus dermiques, mais cela n'a pas été définitivement démontré

Bien qu'une petite proportion de nævus finisse par donner lieu à un mélanome, la grande majorité d'entre eux ne le font jamais. Pour cette raison, l'ablation prophylactique des nævus ne fait pas partie de la pratique clinique ; cependant, le dépistage de la progression des nævus et du développement de mélanomes de novo peut permettre d'identifier et de traiter les mélanomes à des stades plus précoces.(53)

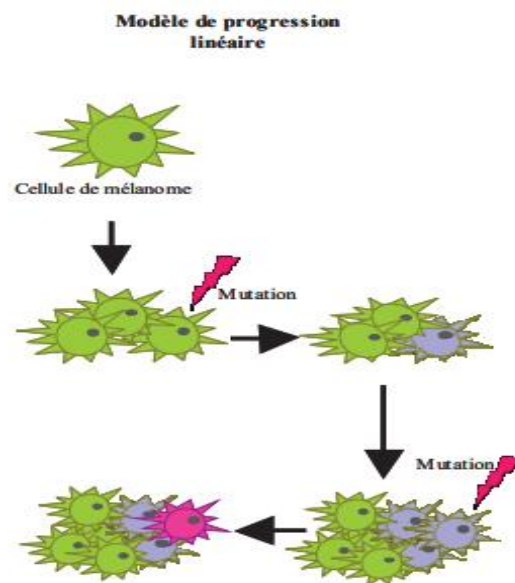


Figure 5: modèle de progression linéaire

❖ Le modèle des cellules souches :

La majorité des mélanomes n'évoluent pas sur des nævus dysplasiques préexistants et beaucoup évoluent sur une peau d'apparence normale. Une autre théorie a été avancée suggérant que les tumeurs mélanocytaires dérivent de cellules mélanocytaires immatures.

Un pourcentage significatif de mélanomes humains possède des propriétés de cellules souches, ces tumeurs sont associées à une incidence plus élevée de métastases. Différents mécanismes moléculaires sont impliqués dans le maintien de la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches, qui peut également contribuer à la tumorigenèse.(54)

Modèle des cellules souches cancéreuse (hiérarchique)

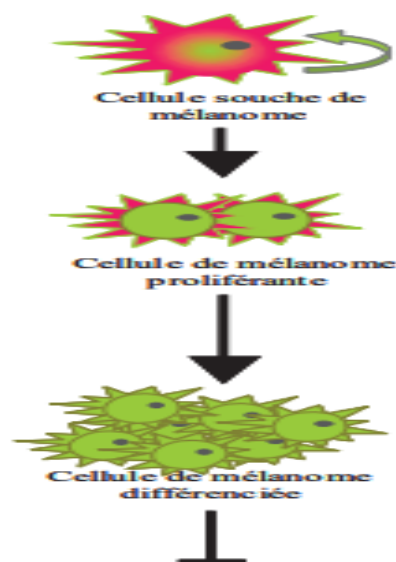


Figure 6: modèle des cellules souches

❖ Le modèle du phénotype réversible :

Un dernier modèle, appelé modèle d'interconversion, propose que l'hétérogénéité tumorale résulte de l'expression ou de la réexpression de gènes spécifiques en réponse à des stimuli microenvironnementaux. Par conséquent, les cellules tumorales peuvent passer d'un état cellulaire proliférant à un état cellulaire invasif ou encore différencié, et cela en réponse au microenvironnement. (55)

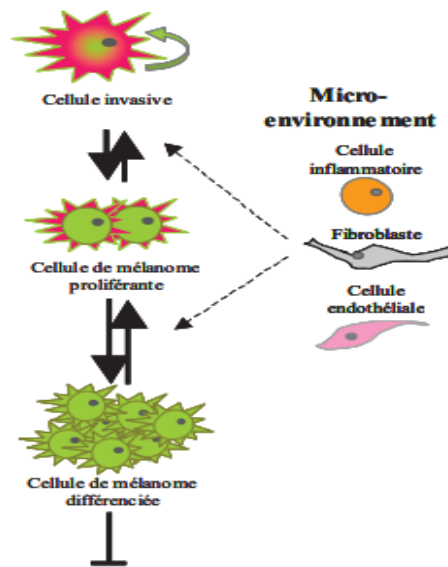


Figure 7: modèle du phénotype réversible

● Pathogénie moléculaire :

Le développement de la tumeur se fait généralement selon un processus évolutif par étapes, la progression de la tumeur impliquant à la fois une instabilité génétique et une croissance sélective des cellules présentant des mutations avantageuses.

Ce cancer présente également plusieurs caractéristiques, notamment l'autosuffisance en matière de signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux anti-croissance, l'évitement de l'apoptose, un potentiel de réplication illimité, une angiogenèse soutenue, ainsi que l'invasion des tissus et les métastases. (56)

✓ Voies de signalisation cellulaire dans le mélanome :

Les aberrations génétiques dans le mélanome affectent fréquemment les voies de signalisation qui jouent un rôle essentiel dans la biologie normale des mélanocytes.

La découverte de sites spécifiques de dysfonctionnement au sein de ces voies a conduit à l'ère des thérapies ciblées

○ Signalisation MAPK

La voie des MAPK régule la prolifération, la croissance et la migration cellulaires.(57)

Le rôle clé de la voie MAPK dans le mélanome est mis en évidence par la fréquence élevée des mutations dans les gènes qui codent pour ses composants, en particulier BRAF et NRAS.

Il convient de noter que l'activation de la voie MAPK dans le mélanome peut également être induite par des mutations héréditaires de CDKN2A qui sont à la base du mélanome familial, ainsi que par des mutations in-activatrices acquises et des délétions de CDKN2A. (58)

○ Signalisation PI3K

Les phosphoinositides 3-kinases (PI3K) sont des enzymes qui régulent la croissance, la prolifération, la différenciation, la motilité et la survie des cellules

La signalisation PI3K est activée dans un pourcentage élevé de mélanomes par de multiples mécanismes(59)

○ Signalisation WNT

En tant que groupe, les protéines de signalisation WNT sont impliquées dans des processus cellulaires tels que la différenciation, la migration, la prolifération et le maintien des cellules souches

Le rôle de la signalisation WNT dans le mélanome est complexe, elle peut favoriser la croissance tumorale en activant la prolifération et la migration cellulaire, mais elle peut également inhiber la croissance tumorale en induisant la différenciation cellulaire et en agissant en tant que suppresseur de tumeur(60)

○ **Signalisation MC1R-MITF**

Le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R) est un récepteur couplé à une protéine G qui est activé par les mélanocortines (ACTH, α -MSH). Lorsqu'il est lié à ses ligands, le MC1R active l'adénylate cyclase et l'AMPc se forme en tant que second messenger .L'AMPc active la protéine kinase A (PKA) et la PKA active la protéine de liaison de l'élément de réponse à l'AMPc (CREB) ; cette dernière est un facteur de transcription qui renforce l'expression du facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF). Le MITF est également un facteur de transcription qui régule l'expression d'un certain nombre de gènes spécifiques de la lignée mélanocytaire qui codent pour des enzymes de la voie de biosynthèse de la mélanine. Il a été démontré que le MITF est un oncogène amplifié dans le mélanome. (61)

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires du développement du mélanome se traduira par des améliorations dans l'évaluation du risque de mélanome, la prévention, le diagnostic et les thérapies moléculaires ciblées.

● **La réponse immunitaire de l'hôte :**

Les observations cliniques telles que la régression incomplète ou complète du mélanome, le développement associé d'une dépigmentation de type vitiligo et d'un halo nævus, et une incidence plus élevée de mélanome chez les patients immunodéprimés soulignent le fait que le mélanome est une tumeur immunogène

De nombreux antigènes de mélanome reconnus par des cellules T autologues ou des anticorps ont été décrits, notamment :

- des antigènes tumoraux mutants : par exemple p16 [CDKN2A] mutant

- des antigènes de différenciation spécifiques du type de cellule : par exemple tyrosinase, PMEL17/gp100, MART-1/Melan-A

Ces protéines sont traitées et présentées à la surface des cellules de mélanome sous forme de complexes CMH/peptides. Les cellules T cytotoxiques CD8+ reconnaissent ces antigènes et, si elles sont activées de manière appropriée, sont capables de tuer les cellules tumorales. Outre les cellules T CD8+, les cellules T auxiliaires CD4+ et les anticorps jouent également un rôle essentiel.

❖ **Diagnostic du mélanome :**

➤ **Diagnostic clinique :**

Circonstance de découverte :

Le diagnostic de mélanome cutané peut se faire dans 2 situations cliniques :

- 1) la lésion pigmentée est le motif de consultation
- 2) découverte fortuite d'une lésion pigmentée :
 - lors d'un examen systématique
 - lors du suivi d'un sujet appartenant à un groupe à risque

Anamnèse

- ATCD personnels et familiaux de mélanome
- Chercher une immunodépression, prise de médicaments immunosuppresseurs
- Notion exposition solaire, photothérapie, cabines UV
- Coups de soleil pendant l'enfance
- Mesures de photoprotection : Application d'écrans solaires

- Histoire de la lésion : présente depuis la naissance, sur nævus préexistant, changement de taille ou de forme, douleur, saignement, évolution dans le temps
- Signes associées : perte de poids, altération de l'état général, céphalées, signes respiratoires ...

Examen clinique :

Le diagnostic du mélanome fait appel à trois méthodes :

- **La règle ABCDE :**

L'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée repose sur des critères morphologiques simples :

A = Asymétrie : absence d'axe de symétrie à la lésion

B = Bords, qui deviennent **irréguliers**, la pigmentation pouvant même parfois envahir de façon discrète la peau adjacente

C = Coloration inhomogène : des zones dépigmentées apparaissent au sein de l'hyperpigmentation, voire des taches grises, rouges ou bleues

D = Diamètre une taille supérieure à 6 mm est suspecte

E = Extension ou Évolution = un critère dynamique de l'évolution (signalé par le patient ou le médecin traitant)

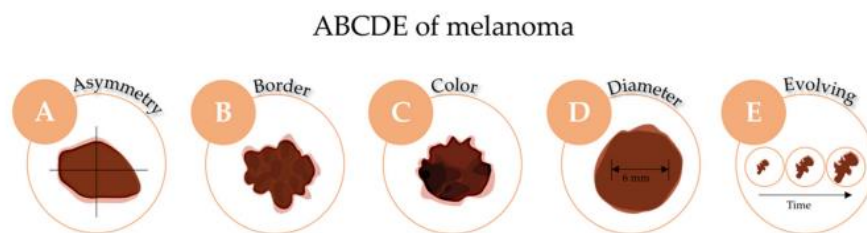


Figure 8: la règle ABCDE

Et donc toute lésion pigmentée asymétrique dont les bords sont irréguliers, avec une couleur inhomogène qui dépasse 6 mm de diamètre et qui s'étend progressivement est très évocatrice d'un mélanome (62)

- **la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow :**

Trois critères majeurs :

1. Modifications de la taille,
2. Modifications de la forme et de la couleur des lésions connues,
3. croissance de nouvelles lésions,

Quatre critères mineurs :

1. 7 mm de plus grand diamètre,
2. inflammation,
3. ulcération ou saignement,
4. modification de la sensibilité de la lésion

- **la méthode cognitive visuelle :**

C'est le processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » : Une lésion mélanocytaire est considérée comme suspecte si elle est cliniquement distincte des autres nævus chez des patients présentant un aspect clinique uniforme

➤ **Dermosocpie :**

L'intérêt

- Simple, reproductible
- faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres lésions
- rassurer par rapport à la clinique + éviter des exérèses inutiles.

- Suivre les lésions suspectes

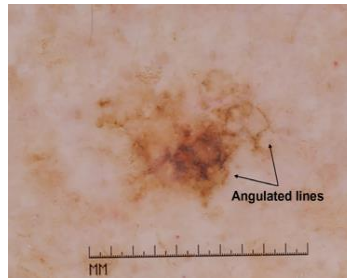
Inconvénient : opérateur dépendant,

Structures dermoscopiques spécifiques au mélanome (63-65):

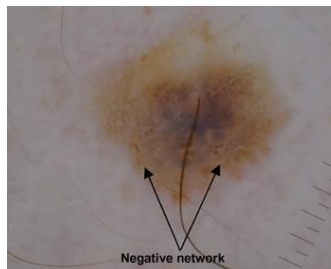
-Réseau pigmentaire atypique/irrégulier :



- Lignes angulaires :



-réseau inversé :



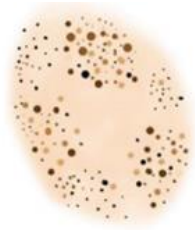
-tache d'encre atypique :



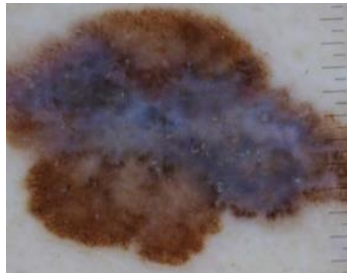
- Stries/pseudopodes atypiques :



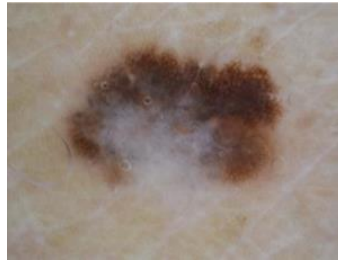
-Points et globules irréguliers :



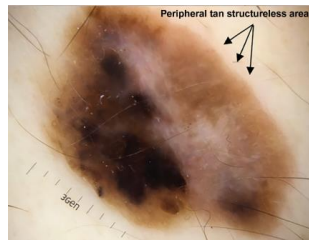
-Voile bleu-blanc :



-zone de régression :



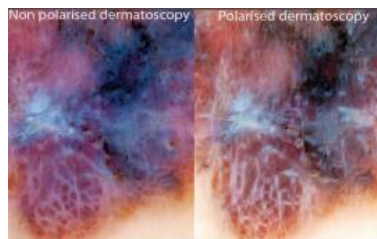
-zone sans structures :



-Vascularisation polymorphe :



-Structures blanchâtres /chrysalides :



Pour les malades de notre série, les aspects dermoscopiques les plus fréquemment retrouvés étaient Le voile blanc-bleu, un patron parallèle aux crêtes, la tâche d'encre atypique, une vascularisation polymorphe, ce qui concorde avec la prédominance de la forme acro-lentigineuse



Figure 9: image dermoscopique montrant un patron parallèle au crêtes

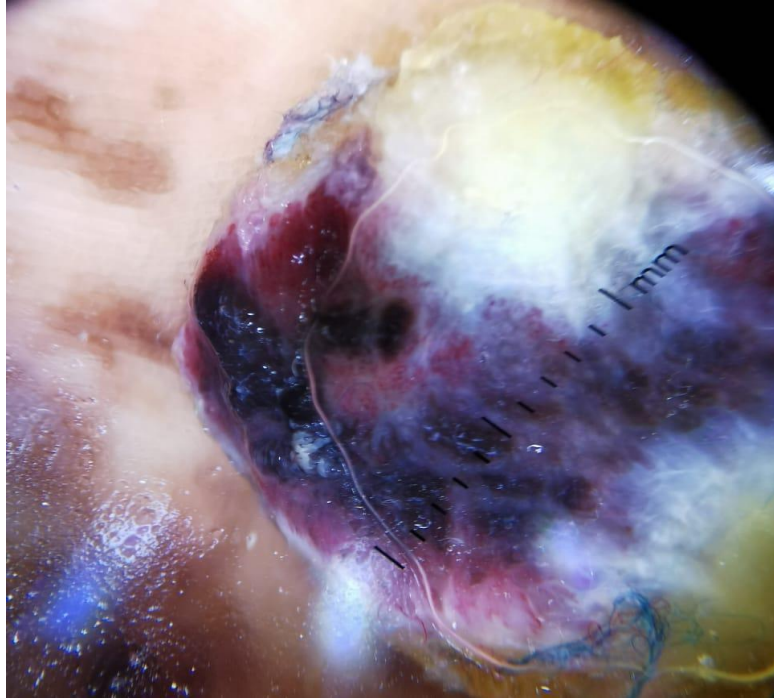


Figure 10: image dermoscopique montrant l'aspect d'un voile blanc-bleu

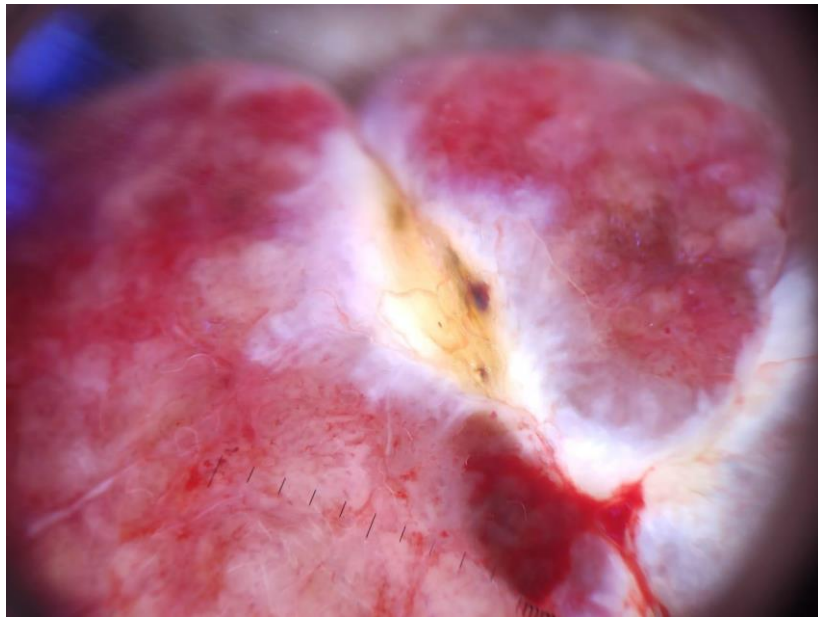


Figure 11: image dermoscopique montrant une vascularisation polymorphe

➤ **La microscopie confocale à réflexion:**

Méthode non invasive d'imagerie cutanée in vivo. Les structures épidermique et du derme papillaire seront visualisées avec une haute résolution.

Plus sensible et plus spécifique que la dermoscopie.

La microscopie confocale permet d'identifier des critères spécifiques du mélanome, tels que l'invasion pagétoïde, la présence de cellules atypiques, ou la perturbation structurale de la jonction dermoépidermique.

Cette technique permet également de diagnostiquer le mélanome achromique et permet aussi à mieux distinguer les limites tumorales

➤ **Formes cliniques :**

Quatre formes anatomo-cliniques, avec des particularités épidémiologiques et pronostics différentes, sont à distinguer :

✓ **Mélanome à extension superficielle (SSM) :**

Le SSM est le type de mélanome le plus courant dans la population caucasienne, représentant 70 à 80 % de tous les mélanomes. Il est généralement diagnostiqué à l'âge de 30 à 50 ans et survient plus souvent chez les femmes. Ce type de mélanome peut apparaître dans n'importe quelle localisation anatomique, le plus souvent sur le tronc chez les hommes et sur les extrémités inférieures chez les femmes. Le SSM peut apparaître de novo comme il peut se développer sur nævus préexistant.

Cliniquement, au stade de croissance horizontale, il se présente initialement sous forme d'une macule pigmentée, de couleur hétérogène avec des bordures asymétriques et irrégulières et une nette extension périphérique pouvant atteindre plusieurs centimètres, tout en restant plane, ou pouvant donner lieu à l'apparition secondaire d'un nodule noir ou rosé au cours de la phase de croissance verticale.

Dans près de deux tiers des tumeurs, nous observons une régression (visible sous forme de grisaille, d'hypo ou de dépigmentation) d'une partie de la lésion, ce qui reflète l'interaction du système immunitaire de l'hôte avec la tumeur en progression. (66)



Figure 12: mélanome superficiel extensif

Dermoscopie :

Montre une ou plusieurs caractéristiques suivantes :

- un voile bleu-blanc
- des pseudopodes et des stries radiaires
- zones blanches laiteuses
- des points noirs périphériques et/ou des globules
- des couleurs multiples,
- un réseau atypique
- Un arrêt brutal

- Des chrysalides
- Des vaisseaux irréguliers

Dans notre série nous avons recensé 7 cas de mélanome SSM ce qui réalise un taux de 10.3%

✓ **Mélanome nodulaire**

Le mélanome nodulaire est le deuxième type de mélanome le plus courant, représentant 15 à 30 % de tous des mélanomes. Il est généralement diagnostiqué chez les personnes âgées de 40 à 50 ans, avec une fréquence égale chez les deux sexes. Les localisations les plus fréquentes sont le tronc, la tête et le cou. L'évolution de la lésion est généralement brève. La lésion se développe en quelques mois à 2 ans avant le diagnostic. Ce type de mélanome est considéré comme plus agressif que le SSM et se développe souvent rapidement. Il est généralement plus foncé que le SSM, bien circonscrit et se présente sous la forme d'un nodule de couleur uniforme avec ou sans ulcération. Le mélanome nodulaire présente souvent une pigmentation distincte et une surface brillante, ce qui permet la reconnaissance clinique de ce type de mélanome. En raison d'une phase de croissance horizontale très brève et de l'apparition précoce de la phase de croissance verticale, le mélanome nodulaire est généralement diagnostiqué à un stade avancé. Même de très petites lésions ont un potentiel métastatique. (67)



Figure 13: mélanome nodulaire



Figure 14: mélanome nodulaire



Figure 15: mélanome nodulaire

Le mélanome polypoïde est un sous-type agressif du mélanome nodulaire, bien que la configuration polypoïde puisse être présente dans d'autres types histologiques de mélanome. Par rapport au mélanome nodulaire, le mélanome polypoïde se caractérise par une épaisseur accrue, une ulcération plus fréquente un âge plus jeune au moment du diagnostic et un risque plus élevé de métastases occultes. Habituellement, il est localisé sur le tronc, bien qu'il puisse se produire sur les surfaces muqueuses, notamment les voies respiratoires supérieures, l'œsophage, le vagin et le rectum. (68)

Dermoscopie :

Les caractéristiques dermoscopiques du mélanome nodulaire comprennent :

- des globules isolés,
- un voile bleu-blanc,
- des stries blanches et des vaisseaux irréguliers linéaires ou en points.

- L'une des caractéristiques dermoscopiques récemment décrites qui peut aider à détecter le mélanome nodulaire pigmenté est la présence d'une combinaison de couleur bleue et noire dans la lésion (la "règle bleu-noir").
- Les caractéristiques telles que les réseaux, les stries et les zones de régression ne sont pas observées.

Le mélanome nodulaire peut également passer inaperçue à la dermoscopie si les caractéristiques du mélanome ne sont pas notées à la périphérie de la lésion, ou si la lésion est achromique

En cas de mélanome nodulaire achromique, des indices tels que des vaisseaux atypiques ou des crisalides peuvent être utiles au diagnostic.

Pour les malades de notre série, le mélanome nodulaire était retrouvé dans 21 cas soit 30.9%(25.4% pour l'étude de Ahrich, 70% pour Zouhair, et 56% pour Bennouna)

✓ **Mélanome de Dubreuil**

Représente environ 5 et 15 % de tous les mélanomes, survient généralement chez des patients âgés de plus de 65 ans, de manière égale chez les deux sexes. Il se développe le plus souvent sur une peau chroniquement endommagée par le soleil, en particulier sur le nez et les joues, ce qui suggère que l'effet cumulatif du rayonnement UV est crucial dans le développement de ce type de mélanome. La lésion cutanée précurseur du mélanome de Dubreuil invasif est le lentigo malin (LM), qui est défini histologiquement comme un mélanome de Dubreuil in situ. Le LM se présente comme une macule de formes variables avec une pigmentation brune irrégulière, d'une taille de 3 à 6 cm, généralement mal circonscrite, qui augmente lentement pendant des années (même jusqu'à 30 ans) Le LM subit une phase de croissance horizontale pendant 15 ans ou plus, avant de se transformer en mélanome de Dubreuil invasif. L'apparition de zones sombres/nodules et/ou d'infiltrations dans le LM indique la progression vers le mélanome de Dubreuil. (69)

Dermoscopie :

Les principales caractéristiques dermoscopiques du mélanome de Dubreuil sont les suivantes:

- ouvertures folliculaires pigmentées de façon asymétrique
- points et globules agrégés autour des ouvertures annexielles
- un aspect granulaire–annulaire
- structures rhomboïdales

Un seul cas de mélanome de Dubreuil était objectivé dans notre série

✓ Mélanome acro-lentigineux

Parmi les quatre principaux types histopathologiques de mélanome, le mélanome acro-lentigineux est le type le plus fréquemment diagnostiqué chez les Asiatiques et les patients à phototype foncé. Cependant, il s'agit du type de mélanome le moins fréquent, représentant 2 à 8 % de tous les mélanomes chez les Caucasiens. Il affecte la peau glabre, avec une prédilection pour les paumes, les plantes des pieds et les zones sous-unguéales. Il survient généralement au cours de la sixième ou de la septième décennie de vie, plus fréquemment chez les hommes. Il se développe en plusieurs mois ou jusqu'à plusieurs années. Au départ, il se présente sous la forme d'une macule pigmentée d'un brun inégal avec des bords irréguliers. La lésion peut atteindre une taille de 3 cm, avec la formation possible d'une composante nodulaire. (70)

L'utilité des critères ABCDE pour les lésions mélanocytaires n'a pas été systématiquement étudiée pour le mélanome acro-lentigineux. L'acronyme CUBED (colored, uncertain, bleeding, enlarged, delay) a été proposé pour aider à évaluer les lésions suspectes, en particulier au niveau du pied ou de l'ongle. Il inclut la présence de lésions colorées (pigmentées) (C) ou saignantes (B) dont le diagnostic est incertain (U), qui sont élargies (E) ou qui s'aggravent avec un retard de cicatrisation (D). La

présence d'au moins deux de ces caractéristiques suggère la nécessité d'une évaluation plus poussée. Cependant, les limites de l'acronyme comprennent l'absence de critères morphologiques spécifiques.



Figure 16: mélanome acro-lentigineux



Figure 17: mélanome acro-lentigineux



Figure 18: mélanome acro-lentigineux



Figure 19: mélanome acro-lentigineux

Dermoscopie :

D'un point de vue dermoscopique, le mélanome acro-lentigineux se caractérise par :

- un patron parallèle aux crêtes.
- un patron fibrillaire irrégulier
- un diamètre supérieur à 7mm
- des couleurs multiples et asymétriques
- -une asymétrie de structure : points, globules, stries, pseudopodes
- -une tache d'encre irrégulière
- -une vascularisation polymorphe
- -un voile blanc bleu, aspect poivré, ulcération

Dans notre série, et concernant le type anatomo-clinique ; 54.4% des malades avaient un mélanome de type acro-lentigineux

La prédominance des formes acro-lentigineuses de nos patients concorde avec les séries marocaines, maghrébines et subsahariennes.

La littérature occidentale rapporte quant à elle seulement un taux de 5 à 10% pour le mélanome acro-lentigineux et 15 à 20% pour le mélanome nodulaire

La prédominance de ce type de mélanome dans notre série ainsi que dans les séries maghrébines pourrait être expliquée par le fait que ces mélanomes sont des formes évolutives avancées dont le diagnostic n'a été fait que lors de la seconde phase de croissance verticale témoignant ainsi du retard diagnostique.

Autres formes cliniques :

✓ Mélanome unguéal

Ce type de mélanome appartient au groupe des mélanomes acrolentigineux, le mélanome sous unguéal constitue 2 à 3 % de tous les mélanomes. Il se localise préférentiellement au niveau du gros orteil ou du pouce. Il peut être aussi localisé au niveau de la matrice ou la tablette unguéale.

Il s'agit le plus souvent du diagnostic d'une mélanonychie longitudinale souvent large et irrégulière. A un stade avancé, il peut se présenter sous la forme de fissures longitudinales, de lésions ulcérées ou surinfectées, voire de dystrophie unguéale. Cependant certains critères orientent le diagnostic de nature maligne, notamment une largeur de bande unguéale supérieure à 3mm, des bandes multiples sur un même ongle, la présence d'une hyperpigmentation du repli sus unguéal (signe de Hutchinson) et surtout l'extension progressive de la bande.



Figure 20: mélanome unguéal



Figure 21: mélanome unguéal

Dermoscopie :

La dermoscopie objective :

- -bandes mélanonychiques irrégulières de couleurs, d'espacement et d'épaisseur variées ;
- -rupture du parallélisme ;
- -aspect triangulaire : largeur proximale plus grande que la largeur de la lésion sur le bord libre
- -microsigne de Hutchinson

Dans notre étude, 9 cas de mélanome unguéal ont été recensés (4 cas pour l'étude de Ahrich, 12 cas pour l'étude de Chiheb)(71)

✓ Mélanome des muqueuses :

Les mélanomes muqueux primaires peuvent être trouvés dans les membranes muqueuses qui tapissent les voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires. En raison de leur faible incidence, les métastases d'un mélanome oculaire et/ou cutané doivent être exclues pour diagnostiquer un mélanome muqueux primaire. Cette

affection a été décrite pour la première fois en 1856 par Weber et al. Dix ans plus tard, en 1869, le mélanome muqueux a été classé comme une maladie distincte par Lucke et al. Contrairement à l'incidence croissante des mélanomes cutanés, l'incidence des mélanomes des muqueuses resterait stable.

Globalement, l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans pour les mélanomes muqueux, soit des décennies plus tard que pour les mélanomes cutanés. Aucune différence raciale particulière n'est observée. Les mélanomes des muqueuses semblent être presque deux fois plus fréquents chez les femmes. Aucune association avec papillomavirus humain, aux virus de l'herpès humain n'a été établie. Le rôle du tabagisme n'a pas encore été complètement clarifié. En raison de leur site anatomique d'origine, l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) n'est pas considérée comme un facteur de risque pour le mélanome des muqueuses.

Les mélanomes des muqueuses peuvent évoluer selon les caractéristiques " ABCDE " et peuvent être reconnus cliniquement dans des régions visibles comme la vulve, la cavité buccale et la conjonctive. Ils ont tendance à se produire près des jonctions cutanéomuqueuses des épithéliums pavimenteux et cylindriques et représentent environ 1 % des mélanomes. Jusqu'à 35 % des mélanomes des muqueuses seraient achromiques, ce qui complique encore un diagnostic clinique difficile. Il n'est pas surprenant que ces tumeurs tendent à être diagnostiquées à un stade localement avancé et qu'elles soient associées à un mauvais pronostic. (72)

Dans notre série, aucun cas de mélanome muqueux n'a été noté, un cas de mélanome gingival a été noté dans l'étude d'Ahrich et al

✓ Mélanome chez la femme enceinte

L'incidence du mélanome au cours de la grossesse varie selon la littérature entre 2,8 et 8,5 pour 100,000 femmes enceintes

Les facteurs qui contribuent à cette incidence élevée peuvent être : (a) l'augmentation de l'incidence annuelle des mélanomes en général, (b) la tendance à avoir des enfants à un âge plus avancé, combiné avec (c) l'incidence du mélanome doublant chaque dix ans pendant la période de fertilité

Pendant la grossesse, les niveaux d'hormones et de facteurs de croissance qui stimulent les mélanocytes sont élevés et une pigmentation accrue se produit chez certaines femmes. Plus de 10 % des femmes voient leurs naevi mélanocytaires s'assombrir au cours des trois premiers mois de la grossesse. Cependant, il n'a pas été démontré qu'il existait un lien entre les changements hormonaux pendant la grossesse et le développement d'un mélanome ou l'aggravation du pronostic d'un mélanome existant. Les métastases transplacentaires sont très rares chez les femmes enceintes atteintes de mélanome et seul un nombre limité de cas a été décrit dans la littérature. L'excision chirurgicale et la biopsie du ganglion sentinelle sont effectuées selon les indications, en fonction du stade de la maladie. Dans les stades plus avancés, les avantages et les inconvénients de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée doivent être discutés avec la patiente.

Chez les femmes ayant des antécédents de mélanome à haut risque, il peut être raisonnable d'attendre deux ans après le diagnostic avant d'être à nouveau enceinte, car deux tiers des récurrences surviennent au cours de cette période. (73)

Aucun cas de cette association n'a été noté dans notre série

✓ Mélanome chez l'enfant

Le mélanome infantile est très rare. Environ 2 % des mélanomes surviennent chez des patients de moins de 20 ans et 0,3 % chez ceux de moins de 14 ans. Les facteurs de risque du mélanome chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. Une incidence standardisée de 0,83 cas par million. Le sexe-ratio est de 1 et il varie avec l'âge. Il existe une discrète prédominance masculine entre un et quatre ans, tendance qui s'inverse avec le temps L'existence d'un nævus congénital géant, d'un xeroderma pigmentosum, ne contribuent que très peu à l'incidence du mélanome avant la puberté. Les mélanomes pédiatriques, en particulier chez les enfants prépubères, ne répondaient pas aux critères conventionnels. En conséquence, des critères ABCD alternatifs ont été proposés : A - achromiques ; B - saignement, bosse ; C – hétérogénéité de la couleur ; et D - apparition de novo, tout diamètre.

Les mélanomes de l'adolescent sont en grande partie similaires à ceux de l'adulte, et se distinguent de ces derniers par le fait qu'ils sont plus volontiers nodulaires ou achromiques avec une incidence plus élevée chez les filles par rapport à celle observée chez l'adulte. Histologiquement, les mélanomes de l'enfant peuvent ressembler à ceux de l'adulte, mais les mélanomes présentant les caractéristiques du naevus de Spitz sont plus fréquents dans cette tranche d'âge. La différenciation du mélanome du nævus de Spitz atypique reste un défi majeur, et le surdiagnostic du mélanome infantile peut résulter de cette incertitude. La survie globale et le pronostic semblent dépendre du stade et sont similaires à ceux des adultes. (74)

Notre série a comporté 03 cas de mélanomes infantiles (3 cas pour l'étude de Ahrich et al)

✓ Mélanome achromique

La grande majorité des mélanomes sont pigmentés, ce qui facilite le diagnostic clinique. Les mélanomes dépourvus de pigments cliniquement évidents sont dits "achromiques". Chaque sous-type histopathologique de mélanome peut se présenter sous forme de variante achromique, bien qu'elle soit plus fréquente dans les tumeurs sous-unguéales, le mélanome desmoplastique, les métastases du mélanome cutané. Les variantes achromiques du mélanome sont des lésions rares, représentant 2 % à 8 % de tous les mélanomes cutanés. Il se présente sous forme d'une lésion de couleur rose ou chair, imitant souvent un carcinome basocellulaire, un carcinome épidermoïde ou un dermatofibrome(75)

Deux cas de mélanomes achromiques ont été recensés dans notre série

✓ Mélanome spitzoïde

Selon la classification révisée de l'OMS, le mélanome de Spitz (MS) est défini comme la contrepartie maligne des nævus de Spitz (NS), définis morphologiquement et génomiquement.

Les mélanomes spitzoïdes peuvent survenir chez les enfants mais sont plus fréquents chez les adultes. Le mélanome spitzoïde peut évoluer de novo ou être associé à un nævus de Spitz préexistant. Il présente un degré d'atypie cytologique plus élevé que le nævus de Spitz. Cliniquement, les mélanomes spitzoïdes sont des lésions nodulaires, atteignant souvent 1 cm de diamètre ou plus. Les nodules sont généralement achromiques. Ils peuvent ressembler à des hémangiomes, des granulomes pyogènes, des xanthogranulomes ou des carcinomes basocellulaires. Plus rarement, les lésions sont pigmentées. Les lésions nodulaires peuvent être croûteuses et ulcérées. La tête et les extrémités sont les sites les plus fréquents.

Cette variante présente des caractéristiques histologiques évoquant un nævus de Spitz avec une asymétrie globale, une infiltration dermique de mélanocytes épithélioïdes et une extension dermique progressivement plus profonde. Les mélanocytes atypiques dans le derme et les figures mitotiques à la base de la lésion sont d'autres indices histologiques importants qui orientent vers le diagnostic de mélanome. Bien que plusieurs approches aient été adoptées pour distinguer les mélanomes spitzoïdes des nævi de Spitz bénins, certaines de ces lésions continuent à défier le diagnostic histologique définitif.

Le pronostic du mélanome spitzoïde chez l'adulte est le même que celui des autres variantes de mélanome à épaisseur de Breslow égale. (76)

Concernant les malades de notre série, aucun cas de mélanome spitzoïde n'a été objectivé

✓ Mélanome desmoplastique

Bien que ce type de mélanome soit défini histologiquement, la lésion clinique typique consiste en une plaque rouge ou brune de couleur chair, généralement sur les sites exposés au soleil. Elle peut se développer de novo, mais survient le plus souvent en association avec un mélanome de type lentigo malin, ou en phase de croissance radiale des mélanomes muqueux. Des biopsies profondes sont nécessaires pour établir le diagnostic, car les parties superficielles de la tumeur présentent des signes subtils qui peuvent être confondus avec la fibrose d'une cicatrice ou d'autres tumeurs à cellules fusiformes. Les métastases ganglionnaires sont rares, mais la tumeur est très infiltrante et donc localement agressive, avec une récurrence fréquente après une excision incomplète. Bien que ces tumeurs aient un potentiel significatif de métastases à distance, la stadification T conventionnelle tend à surestimer la probabilité de métastases car ces tumeurs sont généralement assez profondes au moment du diagnostic(77).

✓ **Nævus bleu malin**

Le nævus bleu malin est une tumeur mélanocytaire dermique rare, le plus souvent localisée sur la tête et en particulier sur le cuir chevelu. Il se présente sous la forme d'un nodule bleu-noir, profondément situé, d'un diamètre généralement supérieur à 1 cm. Histologiquement, les éléments d'un nævus bleu cellulaire bénin sont associés à des zones nodulaires de mélanocytes atypiques fusiformes et dendritiques bipolaires, à des figures mitotiques, à de la nécrose et à des mélanophages. L'évolution clinique est caractérisée par un taux élevé de récurrence et de métastases.

✓ **Sarcome à cellules claires (mélanome malin des tissus mous)**

Il s'agit d'une tumeur de l'adulte jeune qui survient de préférence aux extrémités. Se présente cliniquement sous forme d'un nodule sous-cutané, d'évolution lente. La production de mélanine par les cellules tumorales, l'immunoréactivité de ces cellules avec l'anticorps antiprotéine S100 et la mise en évidence de prémélanosomes en microscopie électronique sont en faveur de son origine de la crête neurale.

Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont pulmonaires, ganglionnaires, lymphatiques et osseuses(78)

✓ **Mélanome primitif non trouvé**

Correspond à des métastases cutanées, ganglionnaires ou viscérales apparemment primitives. Il s'agit en règle générale d'un mélanome cutané non diagnostiqué qui a été détruit par une méthode aveugle (cryothérapie ou électrocoagulation), d'un mélanome méconnu dans un site caché, ou enfin d'un mélanome qui a régressé spontanément.

❖ DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUES :

○ Diagnostic positif de malignité

✓ Conditions et techniques de prélèvement :

- Toute lésion suspecte de mélanome doit faire l'objet d'une biopsie exérèse totale
- La simple biopsie partielle est possible devant une lésion de grande taille, dans ce cas elle sera faite sur la partie de la tumeur jugée cliniquement et dermoscopiquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse et infiltrée.
- Ce geste n'affecte pas le pronostic si la chirurgie de reprise est pratiquée rapidement.
- La Biopsie doit être la plus profonde possible
- Si biopsie exérèse, il faut préciser l'orientation de la pièce
- Préciser la taille de la tumeur avant exérèse et les marges (rétraction après fixation)
- Fixation au formol
- La lecture des lames sera faite sur des coupes histologiques standards en utilisant une coloration usuelle de type hématoxyline/ Eosine.
- Pour les lésions de petites tailles de moins de 5mm, un plan de coupe passant par le centre de la lésion peut suffire. Si taille supérieure, il est nécessaire de réaliser plusieurs plans de coupe.
- L'immunohistochimie est particulièrement adaptée lorsqu'il est difficile de déterminer la nature des mélanocytes.

- La microscopie électronique nécessite un fixateur adapté

Éléments attendus de l'anatomie pathologique

- ✓ Diagnostic de la nature mélanocytaire et maligne de la lésion
- ✓ Épaisseur Maximal en mm selon la méthode de Breslow et le niveau d'invasion (Niveau de Clark)
- ✓ Etat des marges d'exérèse
- ✓ Dimensions de la Tm (si biopsie exérèse)
- ✓ Existence ou non de régression
- ✓ Existence ou non d'ulcération, d'embols vasculaires et extension neurotrophe

✓ La nature mélanocytaire :

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

L'examen histologique permet d'abord de reconnaître la nature mélanocytaire de la tumeur et permet aussi de distinguer les deux inflexions morphologiques lentigineuse et pagétoïde caractéristiques du contingent mélanocytaire.

Le patron lentigineux est caractérisé par la disposition des 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 caractérise trois formes anatomocliniques classiques : le mélanome de Dubreuilh, le mélanome acro-lentigineux et le mélanome des muqueuses.

Le patron pagétoïde est caractérisé sur le plan architectural par une disposition en thèques irrégulières avec des cellules isolées, migrant vers la surface de l'épiderme.

L'affirmation de la nature mélanocytaire par les colorations standards est parfois difficile en cas de mélanome achromique, le recours à l'immuno- histochimie permet d'affirmer cette nature.

✓ **Les critères de malignité :**

Le diagnostic de malignité se fait principalement sur des critères architecturaux et aussi cytologiques. (79)

● **Critères architecturaux:**

- ✓ La grande taille de la tumeur
- ✓ Une invasion des couches superficielles de l'épiderme (granuleuses et cornées) par des cellules tumorales isolées = épidermotropisme pagetoide correspondant à la phase horizontale : critère majeur de malignité
- ✓ Une asymétrie des limites latérales de la tumeur, de part et d'autre de la zone d'invasion dermique : peut manquer dans les mélanomes nodulaires
- ✓ Dans le derme : Absence de maturation (involution) des cellules vers la profondeur, elles restent de grande taille
- ✓ Polymorphisme cellulaire avec la présence de deux ou plusieurs populations cellulaires différentes, juxtaposées sans ordre: phase verticale : critère de malignité
- ✓ L'existence d'embols vasculaires et de neurotropisme

● **Critères cytologiques:**

Les mélanocytes malins sont

- Des cellules pléomorphes,

- Avec des mitoses d'aspect parfois atypiques, l'index mitotique est souvent faible
- Monstruosités nucléaires
- Pigments mélaniques en grosses mottes ou en aspect poussiéreux
- Deux aspects cellulaires :
 - Epithéloïdes : rencontré dans le mélanome à extension superficielle et dans le mélanome nodulaire
 - Fusiformes : retrouvé dans le lentigo malin de Dubreuil et le mélanome acrolentigineux

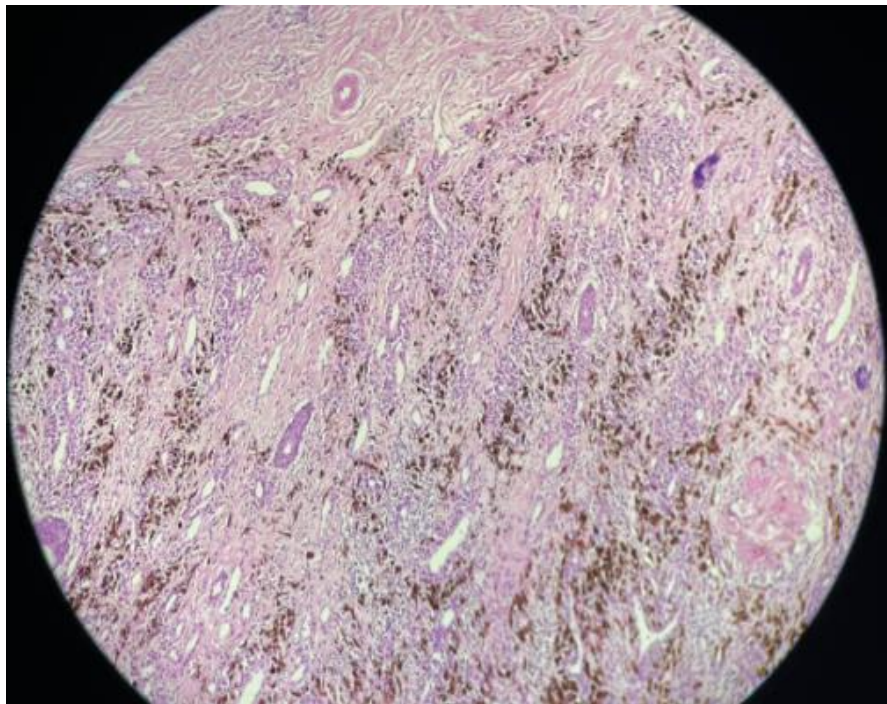


Figure 22: image histologique montrant une prolifération tumorale maligne de nature mélanocytaire

- **Immunomarquage:**

Les études immunohistochimiques peuvent être utiles dans l'évaluation des cas de mélanome primaire difficiles à diagnostiquer ainsi que dans l'évaluation des tumeurs métastatiques d'origine inconnue. Une large gamme d'antigènes associés au mélanome a été identifiée pour laquelle des colorations immunohistochimiques sont disponibles. (80)

- **La protéine S100 :**

Protéine de liaison au calcium. Présente dans le noyau et le cytoplasme de plusieurs types de cellules (les cellules de Schwann, les mélanocytes, les cellules gliales, les chondrocytes, les adipocytes, ...), ainsi que leurs homologues néoplasiques bénins ou malins.

Caractérisée par une faible spécificité, et une forte sensibilité. Pour que la coloration soit considérée comme positive, il doit y avoir une réaction des composants nucléaires et cytoplasmiques.

- **Le HMB45 :**

Anticorps dirigé contre la protéine gp-100, plus spécifique mais moins sensible que le S100. D'autres tumeurs peuvent également marquer le HMB45, notamment l'angiomylipome, la lymphangiomyomatose et la tumeur à cellules claires

- **L'anti-MART-1 et l'anti-Mélan-A :**

Anticorps dirigés contre le même antigène de différenciation mélanocytaire.

Plus spécifiques que la S100 et le HMB45, et leur sensibilité est légèrement supérieure à celle du HMB45.

○ **Autres marqueurs :**

- l'antigène associé au mélanome et la tyrosinase.
- le facteur de transcription associé à la microphthalmie
- Vimentine: Marque les mélanocytes mais aussi toutes les cellules conjonctives et quelques carcinomes indifférenciés
- SOX10

Aucun Immunomarquage n'est spécifique à 100% du mélanome

○ **Facteurs histo-pronostiques :**

● **Niveaux de Clark :**

Les niveaux d'invasion de Clark représentent une description de l'étendue de l'invasion de la tumeur à travers les différents niveaux microscopiques de la peau, de l'épiderme au tissu sous-cutané. Ils sont énumérés comme suit :

- **Niveau I :** Intra-épidermique : mélanome in situ
- **Niveau II :** Atteinte partielle du derme papillaire par des cellules uniques ou de petits nids.
- **Niveau III :** Nodule expansif remplissant le derme papillaire et l'élargissant, empiétant sur le derme réticulaire. Quelques cellules peuvent infiltrer le derme réticulaire superficiel.
- **Niveau IV :** extension de plusieurs cellules dans le derme réticulaire.
- **Niveau V :** extension dans la graisse sous-cutanée.

La détermination du niveau de Clark est un exercice utile pour comprendre la biologie d'un mélanome donné, car elle décrit la capacité des cellules tumorales à interagir avec le stroma environnant et à s'infiltrer à travers les différentes barrières micro-anatomiques de la peau.

Le niveau de Clark était précisé chez 53 patients avec des extrêmes pour le niveau IV et le niveau V

- **Épaisseur de Breslow**

Breslow a décrit une méthode de mesure objective de l'épaisseur de la tumeur à l'aide d'un micromètre. La mesure de l'épaisseur de la tumeur selon sa méthode a donné lieu à l'un des paramètres microscopiques les plus significatifs pour prédire les métastases.

L'épaisseur de Breslow est obtenue en mesurant depuis le sommet de la couche de cellules granuleuses jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde.

Si un ulcère est présent, la mesure commence à partir de la profondeur de l'ulcère. Les grands nids de jonction qui s'enfoncent profondément dans le derme papillaire ne doivent pas être pris en compte.

Les cellules tumorales associées aux structures annexielles ne sont pas non plus prises en compte dans la mesure de la méthode de Breslow.

L'épaisseur de Breslow était précisée chez 44 patients et variait entre 1 et 44 mm avec une médiane de 6.5 mm

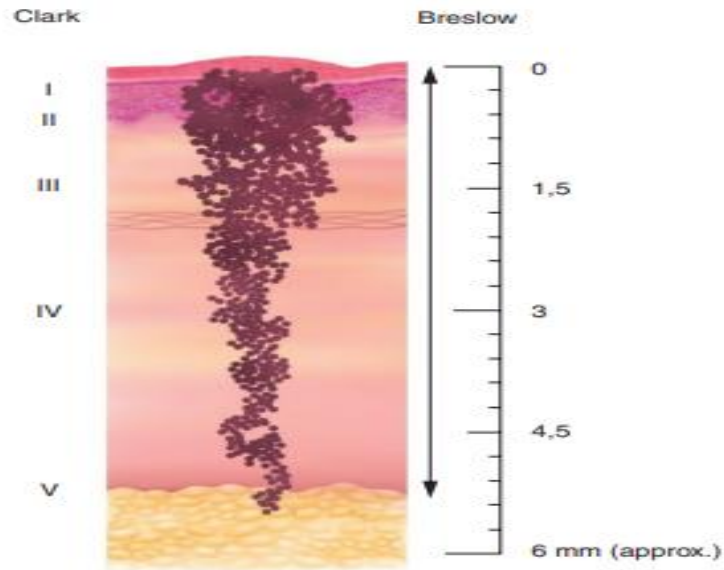


Figure 23: l'épaisseur de Breslow et le niveau de Clark

- **Ulcération**

Une véritable ulcération se définit microscopiquement comme toute interruption sur toute l'épaisseur de l'épiderme par la tumeur sans aucun antécédent de chirurgie ou de traumatisme, associée à des changements réactifs à savoir l'inflammation et un dépôt de fibrine.

La présence d'une ulcération dans la tumeur primaire est associée à un comportement agressif.

L'ulcération de la tumeur primaire représente le deuxième critère utilisé pour la stadification. Selon l'absence ou la présence d'ulcération, l'AJCC désigne chaque catégorie T comme " a " ou " b ". La présence d'une ulcération dans une catégorie T donnée diminue immédiatement le taux de survie d'un patient par rapport à ceux qui n'ont pas d'ulcération.

L'ulcération était présente chez 38 de nos patients(66.7%)

- **Taux de mitose**

Le nombre de mitoses dermiques dans la composante invasive de la tumeur primaire est un indicateur pronostique important

- **Régression**

La régression se définit comme l'absence focale de tumeur dans l'épiderme et le derme, séparées d'un ou des deux côtés de cellules tumorales intra-épidermiques et/ou dermiques. Cette zone est caractérisée par la présence d'un épiderme fin avec une fibroplasie sous-jacente, des cellules inflammatoires, des mélanophages et une vascularisation importante. Ces vaisseaux sont généralement orientés perpendiculairement au grand axe de l'épiderme. Plusieurs rapports font état d'un mauvais pronostic associé à la constatation d'une régression. Toutefois, la signification de ce phénomène est controversée, surtout si l'on considère que le phénomène de la réponse immunitaire de l'hôte est considéré comme une indication d'un meilleur pronostic.

- **Satellites microscopiques**

Les satellites microscopiques sont définis comme des nids tumoraux qui dépassent 0,05 mm de diamètre situés dans le derme réticulaire, le pannicule ou les vaisseaux sous la masse tumorale invasive principale dont ils sont séparés par du tissu normal sur la coupe dans laquelle la mesure de Breslow a été effectuée

La présence de satellites microscopiques s'est avérée être associée de manière indépendante à un pronostic plus défavorable.

- **Invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques**

Bien que son importance en tant qu'indicateur pronostique indépendant n'ait pas été entièrement établie, l'identification de cet attribut est d'une importance cruciale pour comprendre la biologie et le potentiel métastatique d'une tumeur donnée.

L'invasion vasculaire a été décrite selon trois scénarios différents.

1. Le premier représente la définition classique des cellules tumorales viables dans la lumière du vaisseau.

2. Le deuxième type est appelé "invasion vasculaire incertaine", lorsque les cellules tumorales sont adjacentes à l'endothélium, dans la paroi du vaisseau, sans implication luminale.
3. La troisième catégorie est représentée par la présence de cellules tumorales en manchette périvasculaire

On parle alors d'angiotropisme ou de métastase migratoire extravasculaire.

Ces trois types d'atteinte vasculaire ont été associés à un mauvais pronostic.

L'invasion des vaisseaux lymphatiques ou le phénomène de lymphangiogenèse :
Il a été démontré que l'étendue de la lymphangiogenèse tumorale pouvait être utilisée comme prédicteur de la métastase et de la progression du ganglion lymphatique sentinelle

○ **Analyse moléculaire :**

À l'instar de la sous-classification histologique traditionnelle du mélanome, il est aujourd'hui possible de procéder à une classification moléculaire en quatre grandes catégories : les formes mutantes BRAF, les formes mutantes RAS, les formes mutantes NF1 et les formes dites à triple type sauvage.

L'analyse de la mutation BRAFV600 est nécessaire pour décider du traitement chez les patients présentant des métastases à distance ou des métastases régionales non résécables et, compte tenu de l'approbation des inhibiteurs de BRAF et de MEK dans le cadre du traitement adjuvant, chez les patients atteints de mélanome de stade III à haut risque qui ont été réséqués. Dans le contexte métastatique, la recherche de la mutation BRAFV600 doit être effectuée dans le tissu métastatique, qu'il soit distant ou régional.

➤ **Diagnostic différentiel :**

Toutes les tumeurs noires ou pigmentées doivent être considérées comme mélanome jusqu'à preuve du contraire.

Toutes les tumeurs achromiques nodulaires ou bourgeonnantes peuvent être des mélanomes.

-Le Diagnostic différentiel du mélanome est donc représenté par les diagnostics d'une tumeur noire+++, ainsi que les diagnostics différentiels des mélanomes achromiques

▪ **Tumeurs noires :**

➤ **Lésions mélanocytaires bénignes:**

Nævus bleu, nævus congénital, nævus atypique, nævus de Spitz....

Critères ABCDE et exérèse au moindre doute, la dermoscopie peut être d'une grande aide pour éviter les exérèses abusives

➤ **Lésions pigmentées non mélanocytaires:**

- **-Kératose séborrhéique** : peuvent poser un problème de diagnostic différentiel lorsqu'elles sont inflammatoires, irritées
- **-Carcinome basocellulaire pigmenté**: localisations assez typiques et présence de bourrelet perlé
- **-Histiocytofibrome pigmenté**: une histoire clinique stable avec une palpation caractéristique en pastille
- **-Bowen pigmenté**
- **-Paget extra-mammaire pigmentée**
- **-Keratose actinique pigmentée**

- **-Hémangiome Thrombosé** : peut-être un véritable piège car l'évolution de la couleur et de l'aspect après thrombose peut prêter à confusion
 - **-Porome pigmenté ou porocarcinome pigmenté**
 - **-Pilomatricome pigmenté**
- **mélanome plantaire** : mal perforant plantaire, verrue plantaire, durillon, mycose profonde...

➤ **Mélanome unguéaux :**

- Naevus de la matrice unguéale
- Hématome sous unguéal
- Mélanisation post radiothérapie,
- Post médicamenteuse. (AZT++,antimitotiques , APS, arsenic, sulfamides, tétracyclines, phénothiazine)
- Pigmentation ethnique
- Bowen
- verrue
- **Mélanome achromique :**
- Carcinome basocellulaire
- Bowen
- Botriomycome,
- Sarcomes,
- Métastase cutanée...
- **Bilan et classification :**

❖ BILAN INITIAL :

❖ Clinique :

L'évaluation initiale d'un mélanome apparemment primitif nécessite un examen clinique complet.

Son objectif est triple :

- la détection d'un deuxième mélanome
- Evaluer l'extension locorégionale, voire à distance
- l'initiation à l'autosurveillance

L'interrogatoire :

- signes fonctionnels évoquant une localisation secondaire : les douleurs osseuses, les céphalées....

Un examen clinique complet :

- examen dermatologique complet y compris le cuir chevelu et les muqueuses
- L'examen des aires ganglionnaires
- la palpation abdominale
- examen physique complet appareil par appareil

❖ Paraclinique(81)

Après examen clinique dermatologique + général, un bilan s'impose et précise:

1. Stade de la maladie
2. Repérer les sujets les plus à risque de récidence et proposer un traitement adéquat
3. Recherche d'un 2^{ème} mélanome

- **Radiographie pulmonaire :**

Pour un mélanome cutané primaire localisé (stades I, II), la radiographie pulmonaire n'est pas nécessaire pour les patients asymptomatiques

Une valeur limitée, voire nulle, dans l'évaluation initiale des patients asymptomatiques atteints d'un mélanome cutané primaire d'une épaisseur de 4 mm ou moins

Les études indiquent systématiquement que les radiographies pulmonaires de référence sont associées à très peu de résultats réellement positifs et à des taux élevés de faux positifs, ainsi qu'à une anxiété et une morbidité accrues des patients liées à la recherche de résultats erronés

La radiographie pulmonaire n'est donc pas considérée comme un examen d'imagerie radiologique de choix

- **Echographie ganglionnaire :**

L'utilisation de l'échographie ganglionnaire est encouragée au départ ou au cours du suivi dans le cas d'un ganglion lymphatique suspect à l'examen physique

L'échographie ganglionnaire peut être proposée en option lors de l'évaluation initiale de la tumeur primitive chez les patients atteints de mélanome cutané de stades II et III

- **Echographie abdominale :**

Une échographie abdominale peut être réalisée pour les patients de stades IIA et IIB pour lesquels un traitement adjuvant est envisagé

- **TDM thoraco-abdomino-pelvienne :**

Une TDM peut être proposée pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) et pour les patients présentant une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération.

Malgré la supériorité probable de l'IRM sur la TDM dans la détection des métastases osseuses, abdominales, viscérales et cérébrales. La prise en compte des considérations financières justifie que la TDM reste l'examen de référence

- **PET-SCAN**

Pour l'évaluation initiale ou dans le cadre du bilan de récurrence, la TEP/TDM au 18F-FDG permet dans les stades les plus avancés, associés à une atteinte ganglionnaire clinique ou dissémination métastatique, de confirmer les localisations connues et de mettre en évidence des lésions occultes, ce qui peut modifier la stratégie thérapeutique

La TEP/TDM doit être complétée par une IRM cérébrale pour la stadification initiale et pour l'évaluation de récurrence

Indications :

- les mélanomes de stade I : aucun examen complémentaire n'est recommandé.
- Les mélanomes de stades IIA et IIB : une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée. Les autres examens complémentaires ne sont recommandés qu'en présence de signes d'appel.
- les mélanomes de stades IIC et III : une échographie locorégionale de la zone de drainage et une TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale peuvent être proposées. Un examen TEP-FDG peut également être proposé chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC)

- **Biopsie du ganglion sentinelle**

Le concept du ganglion sentinelle repose sur la théorie selon laquelle les premiers ganglions drainants seraient également les premiers à recevoir une dissémination métastatique de la tumeur primaire

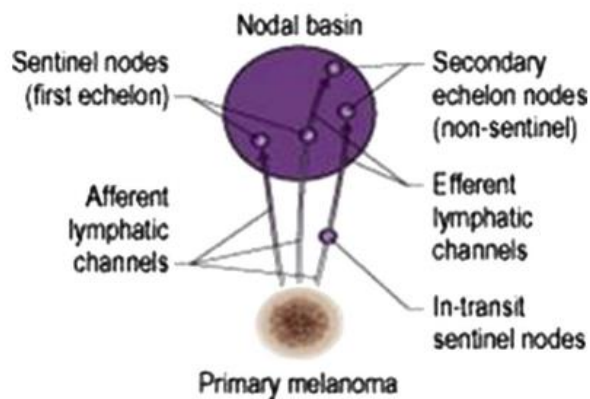


Figure 24: canaux lymphatiques efférents

L'identification réussie du ganglion sentinelle est devenue essentielle pour le pronostic et la stadification. En identifiant les patients présentant des métastases ganglionnaires occultes, la biopsie du ganglion sentinelle peut aider à prévenir la progression de la maladie ganglionnaire régionale et à identifier les patients qui ont besoin d'une thérapie supplémentaire.

L'objectif principal de la technique : connaître le statut ganglionnaire d'une maladie a priori localisée.

Avant d'envisager la réalisation de la technique du ganglion sentinelle, l'élimination d'une localisation métastatique secondaire régionale ou à distance est essentielle

Indications :

La procédure de recherche du ganglion sentinelle est :

- recommandée pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié : stade T2—T3—T4
- proposée pour les mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération, et les mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés : T1b
- pas d'indication à faire la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a AJCC)

Contre-indications :

- *grossesse et allaitement*

Procédure :

L'identification du GS nécessite l'injection d'un traceur lymphophile.

Deux méthodes peuvent être employées de façon isolée ou en association :

- La méthode colorimétrique en utilisant un colorant bleu
- La méthode lymphoscintigraphique en utilisant des particules radioactives

Initialement, le repérage du GS se faisait par méthode colorimétrique. L'utilisation des deux techniques associées se fait selon l'ordre chronologique suivant :

1. lymphoscintigraphie préopératoire
2. Détection peropératoire et prélèvement

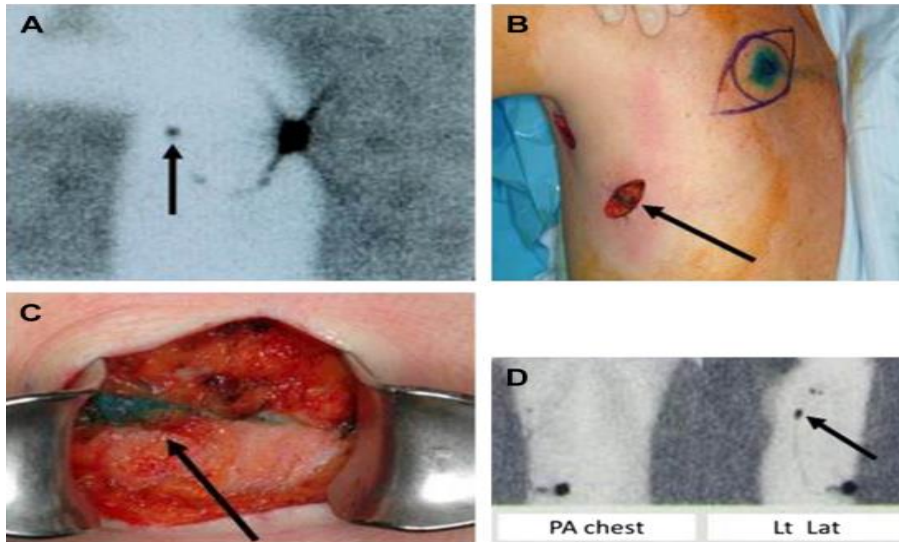


Figure 25: technique de recherche du ganglion sentinelle

❖ CLASSIFICATION :

Au terme du bilan initial, il importe de déterminer le stade évolutif selon une classification à visée pronostique et thérapeutique(81).

Le système actuel de stadification TNM (tumor-node-metastases) a été introduit par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2000, puis révisé en 2009 et 2018

- **La classification T** : Les deux principaux facteurs qui déterminent la classification T sont : (1) la profondeur de Breslow ; et (2) la preuve histopathologique de l'ulcération.
- **La classification N** : reflète l'étendue de la tumeur dans le territoire ganglionnaire régional. Les facteurs pronostiques les plus importants de la classification N sont : (1) le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques ; (2) le fait que l'atteinte des ganglions lymphatiques soit cliniquement occulte ou cliniquement détectable ; et (3) la présence ou l'absence de métastases satellites, en transit et microsattellites.

- **La classification M** : se réfère à la maladie métastatique et est basée sur deux caractéristiques importantes : (1) le site anatomique des métastases à distance et (2) le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH).

Tumeur primitive		
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération
Tx	Épaisseur ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome in situ	
T1	≤ 1 mm < 0,8 mm < 0,8 mm 0,8–1 mm	T1 ulcération non spécifiée T1a sans ulcération T1b avec ulcération T1b avec ou sans ulcération
T2	> 1,0–2,0 mm	T2 ulcération non spécifiée T2a sans ulcération T2b avec ulcération
T3	> 2,0–4,0 mm	T3 ulcération non spécifiée T3a sans ulcération T3b avec ulcération
T4	> 4,0 mm	T4 ulcération non spécifiée T4a sans ulcération T4b avec ulcération

Ganglions lymphatiques régionaux

Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
Nx	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	
N0	Pas de ganglion	Non
N1	1 ganglion infraclinique 1 ganglion clinique Pas de ganglion métastatique régional	N1a non N1b non N1c oui
N2	2 à 3 ganglions infracliniques 2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2a non N2b non N2c oui
N3	≥ 4 ganglions infracliniques Ou ≥ 4 ganglions dont au moins un clinique ou conglomérat d'adénopathies Ou ≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3a non N3b non N2c oui

Métastases à distance

Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	
M1A	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	M1A : non connu M1A (0) : normal M1A (1) : élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1A	M1B : non connu M1B(0) : normal M1B(1) : élevé
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans sites M1A ou M1B	M1C : non connu M1C(0) : normal M1C(1) : élevé
M1d	Métastases du SNC avec ou sans site M1A, M1B ou M1C	M1D : non connu M1D(0) : normal M1D(1) : élevé

Lorsque les classifications T, N et M sont combinées, il est possible de classer le patient dans l'un des quatre stades du système de stadification actuel de l'AJCC, puis de déterminer le traitement et de prédire la survie

- Le stade 0 représente le mélanome in situ.
- Les stades I et II représentent une maladie localisée, mais une distinction est souvent faite entre les patients de stade IA à faible risque (profondeur de Breslow <0,8 mm sans ulcération) et les patients de stade II à risque plus élevé (>1 mm avec ulcération).
- Le stade III correspond à **des** métastases régionales ganglionnaires et/ou intralymphatiques.
- Le stade IV représente les métastases à distance.

Stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T2b T3a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a/b–T2a	N1a–N2a	M0
IIIB	T1a/b–T2a T2b T3a	N1a–N2b N1b/c	
IIIC	T0 T1a–T3a T3b–T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N ≥ 1 N1a–N2c	
IIID	T4b	N3a–N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

❖ PRONOSTIC :

Le pronostic de mélanome est redoutable. Son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyens thérapeutiques disponibles surtout dans notre contexte

Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés, certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. Il s'agit de paramètres cliniques, histologiques et biologiques ou moléculaires. (82)

- Facteurs pronostic **cliniques**

- L'âge:

L'âge avancé du malade constitue un facteur de mauvais pronostic. Avec un taux de survie à 10 ans de 84% pour des patients de moins de 65 ans et de 75% pour des patients de plus de 65 ans.

- Localisation:

La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome. La topographie en régions axiale et acrale est un facteur de mauvais pronostic.

- Sexe :

Le sexe féminin a un meilleur pronostic que le sexe masculin.

La localisation anatomique peut être un élément important dans l'effet protecteur chez le sexe féminin, vu que les femmes présentent plus de lésions des extrémités que des lésions de tronc.

- Type anatomo-clinique :

Le mélanome à extension superficielle a un meilleur pronostic contrairement aux mélanomes nodulaires et acrolentigineux, cependant à épaisseur égale, ces formes anatomo-cliniques ont un pronostic similaire

- Stade de la tumeur :

Le stade de la tumeur au moment du diagnostic influence le pronostic

- **Facteurs pronostic histologiques.**

- Indice de Breslow :

Il existe une relation presque linéaire entre l'indice de Breslow et la mortalité. Cet indice influence également le taux de récurrences.

- Niveau de Clark :

Les niveaux d'invasion IV et V sont corrélés à un mauvais pronostic

- Ulcération :

La présence d'une ulcération dans la tumeur primaire est associée à un comportement agressif.

○ Statut ganglionnaire :

Le statut ganglionnaire est considéré comme un facteur pronostique indépendant pour prédire la survie des mélanomes épais de plus de 4 mm

● **Facteurs pronostic biologiques :**

○ Le 5-S-cystéinyldopa (5-S-CD) est l'un des métabolites de la tyrosine. Sa concentration sérique semble bien corrélée avec le stade de la maladie. L'élévation de ses concentrations sériques précéderait l'apparition clinique des métastases

○ La 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa), une des premières molécules intermédiaires de la mélanogénèse, est élevée surtout chez les stades IV et semble être corrélée avec la masse tumorale des métastases.

○ La protéine S100 (PS-100), une protéine spécifique du système nerveux central, a été retrouvée dans les mélanocytes, dans les mélanomes et leurs métastases. Sa concentration sérique est souvent corrélée à la survie des patients et au stade de la maladie. Son dosage permettrait de mieux sélectionner les patients à haut risque et qui nécessitent une surveillance plus rapprochée.

○ MIA : Le melanoma inhibiting activity (MIA) : protéine de faible poids moléculaire sécrétée uniquement par les cellules du mélanome et non par les mélanocytes normaux. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé.

❖ TRAITEMENT DU MELANOME :

❖ Buts :

- Traiter la tumeur
- Eviter les récives autant que possible
- Améliorer la qualité de vie du patient

❖ Moyens et indications :

● La chirurgie :

La chirurgie reste la principale modalité thérapeutique du mélanome cutané, avec pour objectifs un contrôle local durable et la guérison chez les patients ne présentant pas de métastases régionales ganglionnaires ou à distance

Après la biopsie initiale, une excision plus large et plus profonde est réalisée pour assurer l'ablation complète de la lésion, confirmer des marges histologiquement saines et réduire le risque de récive locale et à distance(83)

✓ Marges d'exérèse :

L'exérèse large respectant des marges suffisantes, consensuelles, selon l'épaisseur tumorale. Les marges en profondeur doivent aller jusqu'à l'aponévrose en la respectant et parfois plus dans certaines localisations

Épaisseur de Breslow	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome in situ (pTis)	0,5 cm
0-1 mm	1 cm
1,01-2 mm	Entre 1 et 2 cm
2,01-4 mm	2 cm
> 4 mm	Entre 2 et 3 cm

Technique :

Les marges d'excision sont mesurées à partir du bord de la lésion ou de la cicatrice de la biopsie antérieure et marquées. Une incision fusiforme est généralement nécessaire pour permettre une fermeture primaire

L'ablation complète de la peau et du tissu sous-cutané jusqu'au fascia musculaire est effectuée. L'excision du fascia n'est généralement pas nécessaire, mais peut être envisagée chez les patients présentant des mélanomes primaires épais (>4 mm).

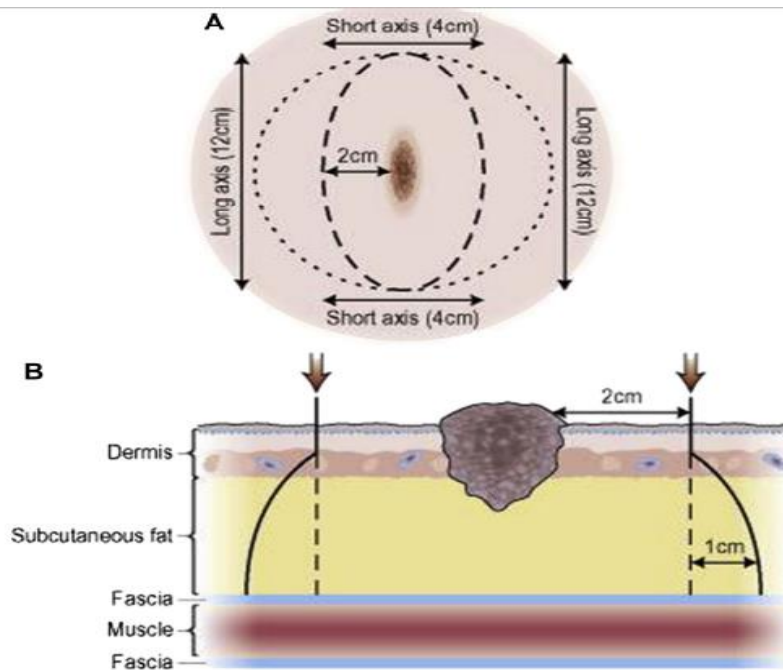


Figure 26: les marges d'exérèse

✓ Cas particuliers :

Mélanome de l'oreille : Représentent moins de 1 % des mélanomes cutanés se localisent plus souvent au niveau de l'hélix

N'est pas associé à un pronostic plus péjoratif par rapport aux autres localisations

Traitement conservateur par exérèse élargie jusqu'au périchondre et reconstruction par greffe de peau

Mélanome du nez : Le respect des marges d'exérèse est cependant fondamental, même s'il entraîne souvent des séquelles esthétiques et fonctionnelles importantes dans cette région. La chirurgie de Mohs avec analyse tridimensionnelle des berges de la lésion propose une alternative aux marges de sécurité élargies

Mélanome des paupières : moins de 1 % des mélanomes cutanés. Les lésions à ce niveau présentent souvent un indice de Breslow inférieur à 1 mm mais un niveau de Clark élevé. En conséquence, une lésion avec un indice de Breslow de 1 mm et un niveau de Clark V est équivalente en termes de pronostic à une lésion avec un indice de Breslow supérieur à 1 mm il est donc indispensable lors de la reprise élargie d'appliquer des marges d'exérèse supérieures ou égales à celles requises

Mélanome des lèvres : L'exérèse élargie doit s'approfondir au minimum jusqu'au plan musculaire

Mélanome unguéal :

Actuellement, il est admis que les mélanomes in situ doivent être excisés avec une marge de sécurité d'au moins 5mm. Pour les mélanomes moins de 2 mm, une marge de 1 cm et pour ceux plus que 2 mm, une marge de 2 cm est recommandée. Concernant Le mélanome unguéal invasif avancé, en général, l'amputation distale est suffisante et il est recommandé de se limiter à une amputation digitale à hauteur de l'IPD pour les doigts longs et de l'IP pour le pouce

Récidive locale :

Marqueur fort d'agressivité biologique

La récidive locale vraie a souvent été confondue avec une récidive métastatique locale, diminuant de façon substantielle le pronostic. On parle de véritable récidive locale lorsque l'analyse histo-pathologique montre la présence d'un contingent « in situ » associé. Le traitement chirurgical est celui d'une lésion primitive. Il consiste en une excision avec une 2 cm. Le nouveau pronostic est lié à l'épaisseur de la récidive vraie

Récidive locorégionale

La récidive locorégionale associe les récurrences ganglionnaires régionales et les récurrences cutanées en amont des aires ganglionnaires de drainage. La récurrence ganglionnaire est traitée de la même manière que l'atteinte ganglionnaire primitive.

Le traitement des récurrences est palliatif, et fait appel à l'exérèse chirurgicale des lésions. Cette exérèse est réalisée avec des marges macroscopiques saines et suture directe si possible

Concernant les malades de notre série 93.5% ont bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primitive

✓ Ganglion sentinelle :

Recommandée pour les mélanomes avec un breslow supérieur à 1 mm sans ganglion identifié : stade T2—T3—T4

Proposée dans les mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération, et les mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés (T1b AJCC 8e édition)

Pas d'indication à faire la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a AJCC 8e édition)

La technique du ganglion sentinelle a été pratiquée chez 3 patients de notre série (5.1%)

✓ Curage ganglionnaire :

Aucun bénéfice au curage prophylactique.

Une biopsie par aspiration à l'aiguille fine est efficace devant la découverte d'adénopathies cliniquement ou radiologiquement suspectes. Si négative, la biopsie—exérèse d'une adénopathie est nécessaire

Un curage ganglionnaire régional est proposé chez les patients porteurs de mélanome cutané cliniquement N1 ou plus, ou chez les patients dont le ganglion sentinelle est positif

Un bilan d'extension préalable visant la recherche de métastases à distance est nécessaire avant la réalisation du curage ganglionnaire. L'existence de métastases viscérales remet en question l'indication du curage qui devient alors palliatif

Pour notre série, un curage ganglionnaire a été réalisé chez 26 patients (44.8%)

✓ **Traitement adjuvant :**

Avant d'instaurer un traitement adjuvant, il est recommandé de connaître le statut mutationnel de BRAF. Cette recherche peut être réalisée sur la tumeur primitive ou sur une lésion secondaire

● **L'immunothérapie :**

L'immunothérapie repose sur le concept selon lequel le système immunitaire est capable de combattre le cancer, et le mélanome est l'un des cancers immunogènes. Plusieurs arguments appuient cette hypothèse : le mélanome primaire est souvent le siège d'une forte infiltration lymphocytaire, qui pourrait être à l'origine d'une régression partielle ou complète, le développement d'un vitiligo est un marqueur de meilleur pronostic chez les patients atteints de mélanome et les immunothérapies ont montré des résultats remarquables à long terme. (84)

L'immunothérapie est désormais considérée comme une nouvelle approche prometteuse pour le traitement du mélanome métastatique

L'immunothérapie peut être divisée plusieurs groupes :

Les inhibiteurs de checkpoints :

Ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : L'action de cette famille d'anticorps monoclonaux est de lever les freins de la réponse immunitaire en bloquant des molécules régulatrices exprimées sur les lymphocytes ou leurs ligands qui sont présents dans de nombreuses cellules de divers tissus. Leur utilisation permet donc de restaurer l'activité cytotoxique des lymphocytes T, en particulier anti-cancéreux ce qui conduit à un bénéfice remarquable en termes de survie.

➤ Anticorps monoclonal anti CTLA-4 :

CTLA4, une molécule exprimée à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec CD80 et CD86 situées à la surface des cellules présentatrices d'antigène et déclenche des signaux qui inactivent les lymphocytes T. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal qui, par blocage du CTLA4, va lever ce frein inhibiteur physiologique et va restaurer ainsi l'activation des lymphocytes.

Deux types d'anticorps monoclonaux bloquant le CTLA4 étaient initialement en développement : le tremelimumab (IgG2, Pfizer) et l'ipilimumab (IgG1, BMS). Suite aux résultats négatifs de la phase III d'enregistrement pour le tremelimumab, seul l'ipilimumab a par la suite été approuvé dans le traitement du mélanome métastatique.

Ainsi, L'ipilimumab a été autorisé en France en 2011 sous le nom de Yervoy®, comme traitement de première et deuxième ligne chez des patients atteints de mélanome métastatique

Chez les patients porteurs de métastases cérébrales symptomatiques, dont la progression est rapide, le délai d'action retardé de l'ipilimumab peut expliquer le faible taux de réponse et en limiter l'utilité dans cette indication en monothérapie

Schéma d'administration : 3 mg/kg en 4 perfusions à 3 semaines d'intervalle

Effets secondaires :

D'ordre immunologique (immune related adverse events, irAE) :

- cutanées : le plus souvent modérées, apparaissent au cours des premières semaines de traitement, ne nécessitent pas l'interruption du traitement et recouvrent principalement une éruption maculo papuleuse diffuse et/ou un prurit
- digestives: une colite sévère « crohn like » peut mettre en jeu le pronostic vital

➤ **Anticorps anti-PD1 :**

Le pembrolizumab (KEYTRUDA®) et le nivolumab (OPDIVO®) : sont les deux premiers représentants d'une nouvelle classe d'immunothérapies, inhibiteurs de PD-1.

Ces 2 anticorps anti-PD1 ont obtenu l'AMM en France pour le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques, quel que soit son statut mutationnel B-RAF.

Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG4 qui agissent en se liant au récepteur PD-1q, régulateur négatif de l'activité des cellules T, en bloquant son interaction avec PD-L1 et PD-L2. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigène, des cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de leur production de cytokines. Les anticorps anti-PD1 potentialisent donc les réponses T anti-tumorales.

Un profil de réponse similaire a été observé pour les deux molécules, avec un bénéfice en termes de survie sans progression, de survie globale, et une durabilité de la réponse dans le temps.

Effets secondaires :

Comme sous anti-CTLA4, les toxicités sous anti-PD1 sont à médiation immunologique avec toutefois des différences par rapport à l'ipilimumab.

- Fréquents : fatigue, prurit, rash, vitiligo (associée à une meilleure réponse thérapeutique).
- Les toxicités digestives à type de diarrhée
- Les toxicités endocriniennes sont dominées par les dysthyroïdies : hypothyroïdie, thyroïdites avec une phase d'hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie
- Des hépatites
- Des pneumopathies interstitielles avec exceptionnellement des tableaux sévères de syndrome de détresse respiratoire aigüe.

Autres : toxicités neurologiques, rénale, la survenue parfois très brutale de diabètes, de myosites.

Posologie :

- Le nivolumab : 3 mg/kg tous les 15 jours
- le pembrolizumab : 2 mg/kg toutes les 3 semaines

En première ou en seconde ligne après échec d'un traitement par thérapies ciblées pour les patients porteurs de la mutation BRAF.

Association ipilimumab et anticorps anti-PD 1 :

Les associations anti-PD1 + anti-CTLA4 ont fait l'objet d'essais thérapeutiques dont les premiers résultats semblent prometteurs (taux de réponse de l'ordre de 60 % chez les patients non prétraités porteurs ou pas d'une mutation BRAF V600) mais au prix d'une forte toxicité avec 50 % d'effets secondaires de grades 3 ou 4

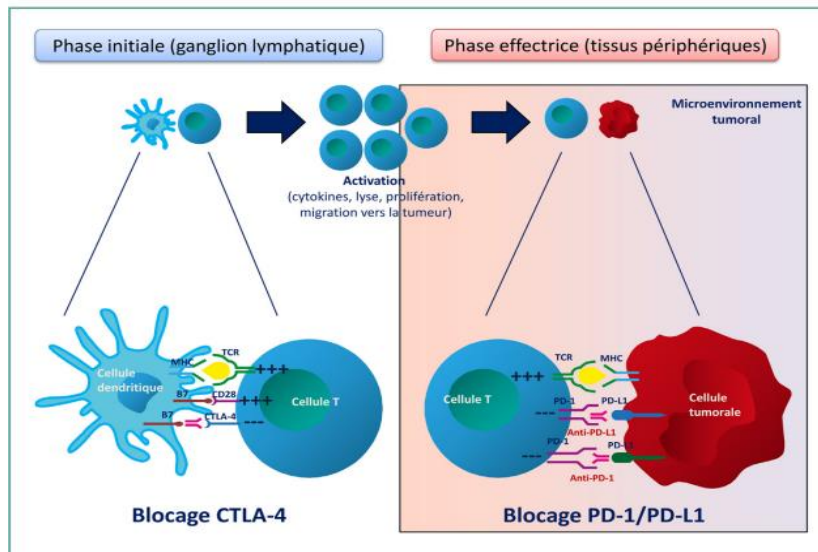


Figure 27: représentation schématique du mécanisme d'action des immunothérapies dirigées contre CTLA-4 et PD-L1

Pour les malades de notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant à base d'anti PD1 (Pembrolizumab)

Immunothérapie par interleukine :

En 1998, l'interleukine-2 à haute dose est approuvée par la Food and Drug Administration américaine comme première immunothérapie pour le traitement du mélanome avancé, mais il n'est pas approuvé en Europe

L IL2 est administré en bolus intraveineux à raison de 600000 à 720000 UI/kg en IV 3 fois par jour du 1^{er} aux 5^{eme} jours puis du 15^{eme} au 19^{eme} jour

Cependant, il n'a pas été démontré que cette thérapie améliorait la survie globale et elle n'a jamais été évaluée dans le cadre d'une phase III.

Immunothérapie par interféron :

L'interféron est une glycoprotéine immuno-modulatrice qui n'a pas d'AMM en situation métastatique. Elle est indiquée comme traitement adjuvant dans les stades I, II et III opérés

On distingue 3 schémas thérapeutiques : fortes doses, faibles doses et doses intermédiaires

Fortes doses : 20 MUI/m² en Iv 5j/7 pendant un mois puis 10MUI/m² en SC X3/semaine pendant 48 semaines : indiquée devant un GS positif et après le curage

Faibles Doses : 3MUI/m² X3/semaine en SC pendant 18 mois : indiquée devant un Breslow supérieur à 1.5 mm sans atteinte ganglionnaire

Il semble améliorer la survie sans récurrence, mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané.

Un patient de notre série a bénéficié d'un traitement à base d'interféron

Immunothérapie par vaccination active :

Le principe de la vaccination active repose sur l'utilisation des propres déterminants antigéniques de la cellule tumorale. Elle consiste , en une injection de certains antigènes exprimés par des cellules mélaniques en vue d'une stimulation des lymphocytes cytotoxiques du sujet porteur de mélanome .les premiers antigènes tumoraux reconnus étaient le HMB45 et le MAGE-1 puis une panoplie d'autres antigènes présentés par des molécules HLA furent découverts et qui sont tous reconnus par des lymphocytes cytotoxiques T .

Au cours du stade locorégional, les études faites sur la vaccination active à base de lysats cellulaires tels que la mélanine ou bien à base d'antigènes membranaires mélaniques, ont montré une absence de bénéfice sur le taux de survie et de rechutes à part certains acquis concernant la réponse immunitaire au cours du stade locorégional III

Au cours des stades métastatiques les résultats sont prometteurs

Thérapie virale oncolytique

En 2015, la FDA et l'EMA ont approuvé une thérapie à base de virus herpès oncolytique vivant génétiquement modifié pour infecter les cellules cancéreuses et produire du GM-CSF, c'est le cas de talimogène laherparepvec (virus herpès simplex de type 1 modifié) pour le traitement du mélanome métastatique cutané et/ou ganglionnaire) non résecable sans atteinte osseuse, cérébrale, pulmonaire ou d'autres organes (stades III et IV M1a).

Le virus est injecté directement dans les tumeurs - initialement, après trois semaines, puis toutes les deux semaines pendant au moins six mois.

Le principal effet secondaire cutané était la cellulite.

Il est actuellement testé en association avec d'autres immunothérapies (ipilimumab et anti-PD-1).

Cette thérapie est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes

Thérapie cellulaire adoptive

La thérapie cellulaire adoptive a permis d'obtenir des réponses spectaculaires chez des patients atteints de mélanome métastatique

La thérapie cellulaire adoptive telle qu'elle a été entreprise par le groupe basé au National Cancer Institute est complexe et coûteuse, et comporte plusieurs étapes :

- D'abord, des lymphocytes antitumoraux spécifiquement sensibilisés doivent être isolés à partir de la tumeur du patient ou stimulés in vitro avec des cellules de mélanome autologues.

- Deuxièmement, les lymphocytes antitumoraux doivent être multipliés in vitro, car l'efficacité de la thérapie cellulaire adoptive dépend de la présence d'un grand nombre de lymphocytes antitumoraux capables de reconnaître les cellules de mélanome et de détruire les cellules cancéreuses in vivo.

- La troisième étape est la lymphodéplétion qui est réalisée pour préparer le patient au transfert de cellules adoptives. Sept jours avant le transfert adoptif, un régime de lymphodéplétion non myéloablatif composé de cyclophosphamide et de fludarabine est administré.

- Quatrièmement, le transfert de cellules adoptives, accompagné d'un traitement par IL-2 à haute dose pendant 3 jours, est effectué. Les lymphocytes infiltrant la tumeur sont administrés en bolus par perfusion intraveineuse pendant 0,5 à 1 heure et le traitement par IL-2 à haute dose est ensuite commencé dans les 24 heures. Après une chimiothérapie non myéloablative mais lymphodéplétante, la thérapie par transfert adoptif de cellules a permis d'obtenir des taux de réponse objective de l'ordre de 50 %.

Il est important de mentionner que cette approche thérapeutique est pratiquée principalement au National Cancer Institute aux États-Unis et seules quelques autres institutions dans le monde ont développé ces protocoles.

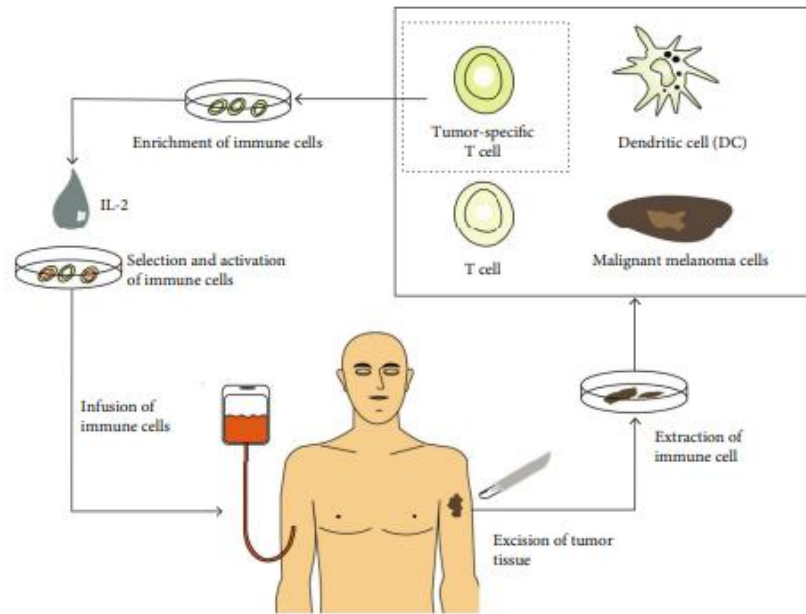


Figure 28: principes de la thérapie cellulaire adoptive

- **Imiquimod topique :**

L'imiquimod, un immunomodulateur local, qui agit par l'activation des récepteurs Toll like 7 et 8 (TLR7/8) induisant la production de différentes cytokines telles que l'IFN- α , l'IL-12 et le TNF, activant ainsi le système immunitaire inné mais aussi permet l'inhibition de l'angiogénèse. L'efficacité de ce traitement dans le lentigo malin de Dubreuil n'a jusqu'à présent été testée que dans de petites séries rétrospectives. Le plus grand groupe inclus 40 patients traités une fois par jour, 5 jours par semaine x 3 mois, avec une rémission complète de 75 % confirmée histologiquement a été rapporté, avec un suivi moyen de 18 mois. Par ailleurs l'imiquimod s'est révélé être un traitement efficace et sûr pour les métastases de mélanome. Bien qu'il n'arrête pas la progression, il contrôle les métastases cutanées qui se propagent à partir du mélanome primaire. Il n'a été rapporté aucune preuve de mélanome résiduel in situ lorsque l'imiquimod a été utilisé après l'excision chirurgicale. Cependant, l'efficacité de l'imiquimod reste incertaine dans le traitement des métastases sous-cutanées, qui peuvent même continuer à progresser malgré un traitement complet

- **Les thérapies ciblées**

Elles sont principalement représentées par les inhibiteurs de BRAF et les inhibiteurs de MEK. Ces molécules, administrées par voie orale, ont d'abord été administrées séparément puis combinées afin de limiter les phénomènes d'échappement et toxiques. Seules les tumeurs V600 mutées sont éligibles au traitement. (85)

Les BRAF inhibiteurs (vémurafénib et dabrafénib) :

Ne s'adressent qu'aux patients avec mutation B-RAF, soit environ 50 % des patients et les résultats sont les meilleurs en cas de mutation V600E qui est la plus fréquente.

Les taux de réponse sont de l'ordre de 70 % avec un délai d'action très rapide permettant une récupération en quelques jours chez des patients qui ont une maladie agressive et évoluée, mais on observe une récurrence fréquente dans un délai de 6 à 8 mois avec une médiane de survie globale de l'ordre de 18 mois.

Les effets indésirables (arthralgies, fatigue, éruptions cutanées, nausées, etc.) sont globalement identiques en dehors de la photosensibilité, plus fréquente sous vémurafénib et de la fièvre plus fréquente sous dabrafénib. L'émergence de carcinomes épidermoïdes, faisant suite à l'activation paradoxale de la voie des MAP-kinases dans les kératinocytes, est rapportée chez environ 10 à 20 % des patients, et évitable par un traitement préalable de toutes les kératoses actiniques. Des cas de mélanomes apparus sous traitement ont également été rapportés.

Les mécanismes de résistance complexes incluent l'émergence de nouvelles anomalies moléculaires et notamment l'acquisition sous traitement de mutations de N-Ras. La poursuite d'un traitement au-delà de la progression doit tenir compte du risque de sélection d'un clone agressif.

Les MEK-inhibiteurs (tramétinib, sélumétinib et cobimétinib) :

Ne sont pas employés seuls malgré une certaine efficacité et ils induisent des effets secondaires un peu différents (éruption acnéiforme, œdèmes périphériques mais surtout toxicité oculaire et cardiaque qui constituent le seul facteur limitant à leur prescription en combinaison avec les anti-BRAF).

On utilise désormais avant tout les associations BRAF-inhibiteurs + MEK-inhibiteurs car elles permettent de limiter les phénomènes d'échappement, et de réduire certains des effets secondaires notamment l'induction de carcinomes. Les taux de réponse sont de l'ordre de 70 % et les taux de survie à 1 et 2 ans sont autour de 75 et 50 % respectivement pour les associations dabrafénib/tramétinib ou vémurafénib/cobimétinib.

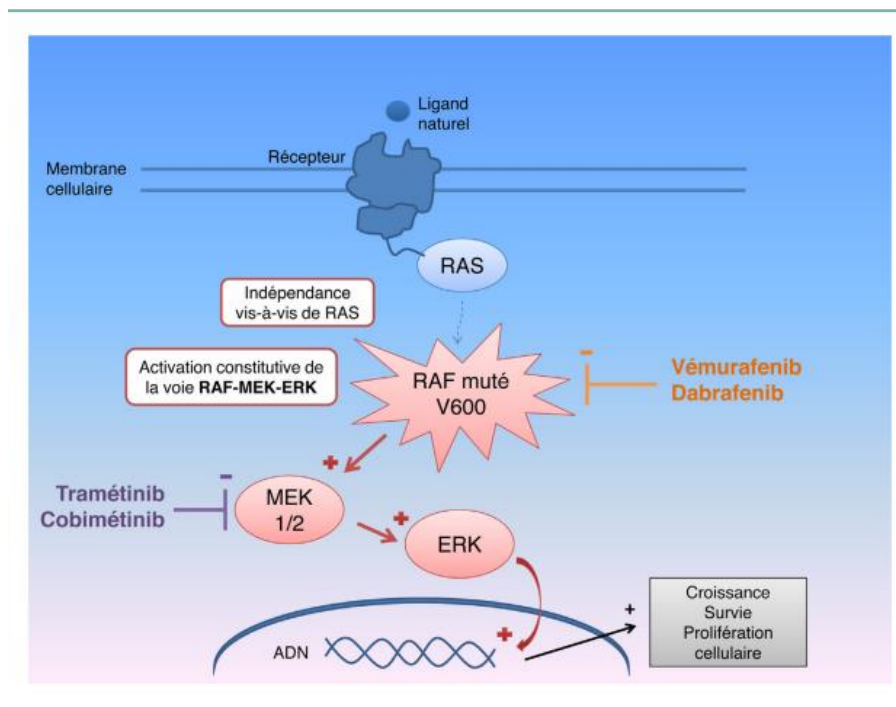


Figure 29: représentation schématique des voies des MAP kinases intracellulaire

Associations immunothérapies/thérapies ciblées.

Après l'arrêt des premières études sur l'association ipilimumab et les inhibiteurs BRAF-en raison d'une toxicité hépatique, d'autres études testent différentes associations avec les anti-PD1.

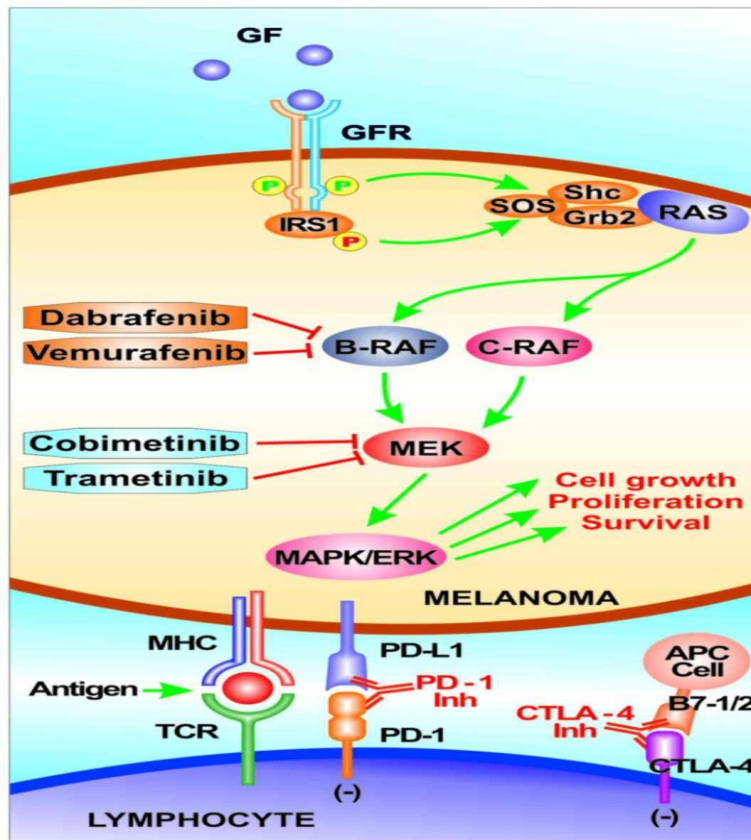


Figure 30: résumé des différentes approches thérapeutiques

• Chimiothérapie :

Au cours des quatre dernières décennies, la chimiothérapie cytotoxique a démontré un niveau d'activité faible mais reproductible contre le mélanome métastatique.

Les médicaments les plus couramment utilisés sont la dacarbazine (DTIC)/témozolomide, le carboplatine/cisplatine, la vindésine/vinblastine, le BCNU/fotemustine et le paclitaxel/docetaxel.

Malheureusement, malgré l'identification de multiples agents chimiothérapeutiques ayant une activité contre le mélanome à la fois in vitro et dans les essais cliniques de phase I/II, cela ne s'est pas traduit par un impact significatif sur la survie.

Dans les pays où la thérapie ciblée et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont facilement disponibles, la chimiothérapie est désormais administrée à un plus petit nombre de patients et généralement en tant que thérapie de sauvetage.

Cependant, dans les pays à faible revenu, la chimiothérapie est souvent un traitement de première intention en raison du coût élevé de ces nouveaux agents. (86)

Une chimiothérapie cytotoxique a été administrée dans 10.9% des cas de notre série avec des métastases à distance, et dans ce cas la dacarbazine était le traitement conventionnel

- **Radiothérapie :**

Le mode idéal de fractionnement de dose reste controversé car la radio-résistance du mélanome a incité à tester des doses plus élevées par fraction. Celles-ci permettent de diminuer les séances ; elles ne sont pas toujours bien tolérées par les tissus sains avoisinants. Le fractionnement habituel est de 3 Gy/séance avec une dose totale de 30 Gy administrés en 10 fractions toutes les 2 semaines ou 20 Gy 5 fois/1 semaine pour la même dose équivalente.

Les meilleures indications sont palliatives pour les métastases osseuses hyperalgiques, les compressions médullaires, les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables et les métastases cérébrales multiples (irradiation pancérébrale).

En raison du risque de radiosensibilisation, les BRAF-inhibiteurs doivent être interrompus avant la réalisation d'une radiothérapie. La radiothérapie pourrait potentialiser l'immunothérapie, mais ces associations restent à évaluer.(87)

La radiothérapie a été indiquée comme traitement adjuvant chez 1 patient de notre série

❖ SURVEILLANCE :

Principes généraux :

La surveillance instituée après traitement du mélanome primitif vise les objectifs suivants :

1. Identifier les maladies à risque de récurrence (locales, à distance) au stade le plus précoce ;
2. Offrir un soutien psychosocial ;
3. une éducation à la prévention, pour le patient et sa famille ;
4. Sensibiliser le patient et sa famille à l'auto-examen de la peau afin de promouvoir la détection précoce du mélanome ;
5. Administrer et surveiller la thérapie adjuvante, si nécessaire ;
6. Améliorer la détection précoce des mélanomes secondaires ultérieurs et des cancers cutanés non mélaniques
7. Reconnaître et traiter les effets secondaires cutanés liés au traitement adjuvant ou palliatif

Le suivi des patients traités pour un mélanome doit inclure :

➤ **stade I :**

Un examen clinique complet chaque 6 mois pendant 5 ans, puis annuel à vie, en plus éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel

➤ **stades II et III**

Un examen clinique complet chaque 3 mois pendant 5 ans, puis annuel au-delà, ainsi qu'une éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Une échographie de la zone de drainage peut être réalisée chaque 3 à 6 mois durant les 5 premières années

- ❖ **stades IIA et IIB A** : aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant.
- ❖ **stades IIC et III** : des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas(88)

❖ ÉVOLUTION

Le principal risque évolutif des mélanomes cutanés primitifs est le développement de métastases.

Le taux de survie, tous mélanomes confondus, à 5 et 10 ans, varie de 74 à 86 % selon les études.

L'évolution peut se faire vers une récurrence locorégionale (cutanée ou ganglionnaire) ou vers la formation de métastases viscérales non nécessairement précédées d'une récurrence locorégionale.

Les premières métastases peuvent être viscérales dans 18 à 27 % des cas.

Les localisations des premières récurrences à type de métastases à distance sont, par ordre de fréquence décroissante : pulmonaires (33-44 %), cérébrales (17-22 %), hépatiques (7-14 %) et osseuses (7-8 %).

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à un traitement efficace. Pour les stades plus avancés, les chances d'un traitement curatif sont très faibles, ce qui souligne l'importance du suivi des malades opérés d'un mélanome primitif.

Les délais et fréquences de survenue d'une première métastase sont significativement corrélés à l'indice de Breslow. La survenue d'une première métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la probabilité du décès est maximum entre la deuxième et la troisième année postopératoire. Dans tous les cas, des métastases tardives, au-delà de 10 ans, peuvent survenir.

Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est lié au nombre de ganglions envahis et trois sous-populations de pronostic différent sont distinguées : un ganglion envahi, deux à quatre et plus de quatre ganglions envahis.

Selon ces caractéristiques, la survie globale à 5 ans varie de 14 à 79 %. La taille des ganglions ne semble pas intervenir de façon significative dans le pronostic.

Au stade des métastases à distance, le pronostic du mélanome est sombre, avec moins de 10 % de survie à 5 ans. La survie médiane est de 6 à 9 mois. Le nombre de métastases et l'intervalle libre entre la tumeur et les métastases ont une grande valeur pronostique. La survie médiane est de 7 mois pour les patients avec un site métastatique, 4 mois pour deux sites et 2 mois pour trois sites ou plus. L'atteinte cutanée ou ganglionnaire est associée à une survie plus prolongée que l'atteinte viscérale.

Pour les malades de notre série

- 16 (23.5%) ont eu une bonne évolution clinique sans récurrence ni métastases avec un recul moyen de un an et 09 mois
- 3 (4.41%) ont récidivé localement après un délai moyen de 2ans du traitement initial chez 3 patients soit 4.41% après un délai moyen de 2ans
- Une patiente (1.47%) a présenté une progression à distance au bout d'une année
- 6 malades ont décédé après un délai compris entre 9mois et 5 ans soit une moyenne de 3ans d'évolution, dont 5 malades avaient des localisations secondaires au moment du diagnostic (ganglionnaires et viscérales)
- 41 patients soit 60 % ont été perdu de vue, étant donné le fait qu'ils étaient adressés en oncologie(INO) pour complément de prise en charge, ce qui a empêché leur suivi et l'évaluation de leur évolution.



Figure 31: métastase à distance d'un mélanome acro-lentigineux

❖ PREVENTION

Diagnostiqué tardivement, le mélanome disséminé résiste aux traitements. Cependant, c'est une tumeur visible, facile à dépister précocement. Par ailleurs, on connaît ses facteurs inducteurs (exposition solaire) qui sont maîtrisables. C'est donc théoriquement une tumeur idéale pour organiser la prévention. (89)

➤ **Prévention primaire : Prévenir l'apparition du mélanome**

- Les campagnes de sensibilisations : peuvent modifier sensiblement le comportement des populations vis-à-vis du soleil et que cette modification entraînera dans plusieurs décennies une diminution sensible de l'incidence. En effet, elles peuvent modifier les connaissances, mais elles ne parviennent pas à changer à court terme de façon notable les comportements qui dépendent du contexte socioculturel et de paramètres psychologiques déterminants. Leur impact à long terme est plausible, mais pas vraiment démontré.
- Le rôle des produits de protection solaire à type de filtre et d'écran dans la prévention du mélanome est encore discuté puisqu'on ne peut pas facilement l'étudier prospectivement. L'efficacité de ces produits est fonction non seulement de leurs propriétés photoprotectrices mais aussi de l'usage que l'on en fait, en termes de régularité et quantité notamment. On a évoqué la possibilité qu'ils puissent pousser à des comportements déviants avec expositions plus prolongées, mais il ne semble pas que cela soit le cas en dehors de populations adolescentes.

➤ **Prévention secondaire : Prévenir les rechutes et les métastases**

- C'est l'exérèse préventive des nævus à haut risque de transformation :elle doit se limiter à l'exérèse des «grands nævus » congénitaux ou d'apparition précoce, qu'il n'est malheureusement pas toujours possible d'enlever complètement du fait de leur extension. Par ailleurs, la transformation maligne peut se localiser dans un contingent nævique du névraxe, par définition non accessible.
- Dépistage. Il a pour but de diagnostiquer précocement les mélanomes. Des campagnes de diagnostic précoce
- Éducation à l'autodétection. C'est un élément essentiel, C'est le patient qui est responsable de 90 % du retard diagnostique. Par ailleurs, les mélanomes à croissance rapide, sans doute les plus graves, ne pourront être détectés à temps que si chaque sujet est capable de s'alerter très vite.
- le suivi et la surveillance des mélanomes non métastatiques.
- Le schéma de surveillance varie en fonction des facteurs de risque de rechute et il a été dicté à partir des courbes de survie sans récurrence de différents stades de mélanomes dans différentes études.

➤ **Prévention tertiaire : Prévenir la progression des métastases**

- Soins de chimiothérapie et de radiothérapie adaptés permettant la meilleure stabilisation possible de la maladie métastatique.
- Utilisation d'une nouvelle ligne de chimiothérapie si progression de la maladie avec une molécule.
- Le « Best Supporting care » doit être entrepris pour tout malade en progression métastatique non stabilisé par une chimiothérapie et le meilleur accompagnement possible doit être prodigué aux mélanomes en fin de vie.

Conclusion

Au terme de notre étude de cas de mélanomes colligés dans le service de dermatologie du CHU Ibn Sina de rabat sur une période de 18 ans, nous rapportons au mélanome marocain les particularités épidémiologiques et cliniques suivantes :

- Une fréquence élevée comparables aux séries occidentales, maghrébines et africaines
- Un âge de survenue tardif que ce soit chez l'homme ou chez la femme
- Une localisation préférentielle au niveau des membres inférieurs et plus particulièrement plantaire, une localisation d'ailleurs similaire à celle des pays maghrébins et africains
- Une prédominance des formes acro-lentigineuses et nodulaires
- Un facteur épidémiologique qui pourrait être incriminé dans la mélanogenèse à savoir le traumatisme retrouvé chez 23.5% de nos patients
- Un indice de breslow élevé témoignant d'un diagnostic tardif

Les conclusions des séries marocaines précédentes et de notre série actuelle révèlent que le mélanome dans notre pays comporte certains facteurs de mauvais pronostic à savoir l'âge avancé, la localisation acrale, l'indice de breslow élevé

D'autres parts, plusieurs déterminants prédisent une augmentation de la fréquence de cette pathologie dans le futur à savoir l'exposition solaire accrue ,sachant que notre pays est à fort ensoleillement, modification des habitudes vestimentaires de la population féminine, participation active de la femme dans la vie active et manque de sensibilisation des populations rurales mais aussi citadines viv-a-vis du soleil, ainsi que les mariages consanguins favorisent la fréquence de certaines genodermatoses telles que le XP

Au terme de ces résultats nous ne pouvons qu'insister sur les recommandations suivantes :

- Elaborer des programmes de sensibilisation et prévention contre le mélanome
- Recherche de lésions suspectes lors de tout examen clinique
- Exérèse complète avec étude anatomo pathologique systématique pour toute lésion suspecte
- dépistage des sujets à haut risque
- Assurer une surveillance régulière des malades opérés d'un mélanome primitif
- Multiplier les études multicentriques sur les mélanomes ce qui nous permettra une approche épidémiologiques rationnelle et objective

Résumé

RESUME

Titre : mélanomes cutanés étude épidémio- clinique chez 68 patients

Auteur : AMMAR Najoua

Mots clés : mélanomes, épidémiologie, clinique, peau

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe aux dépens de mélanocytes .C'est une tumeur redoutable avec un fort potentiel métastatique. Au Maroc, comme pour le reste des pays maghrebins et africains, pays ensoleillé où le phototype IV est prédominant, le mélanome reste rare et pourrait présenter certaines particularités épidémiologiques et cliniques.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le profil épidémiologique, anatomoclinique et évolutif des cas de mélanome hospitalisés au service de dermatologie-vénérologie CHU Ibn Sina de Rabat.

C'est une étude rétrospective descriptive menée sur une période de 18 ans s'étalant entre janvier 2004 et décembre 2022, ayant recensé l'ensemble des cas de mélanome cutané hospitalisés au service de dermatologie-vénérologie du CHU Ibn Sina de Rabat.

Soixante-huit cas de mélanome cutané ont été colligés. L'âge moyen était de 57.36 ans et le sexe ratio (H/F) de 0.44.Aucun patient ne rapportait d'antécédents personnels ou familiaux de mélanome. Un seul cas de mélanome sur xeroderma pigmentosum a été rapporté .La durée d'évolution avant la consultation était en moyenne de 4.74 ans. Le mélanome acrolentigineux était le type anatomoclinique le plus fréquent (54.4%). L'indice de Breslow varie entre 1 et 44 mm. Selon la classification TNM, la majorité de nos malades étaient au stade IIC (23.5%). la chirurgie a été réalisée dans de 93.5% cas .

Au Maroc, le mélanome est une tumeur rare qui présente des particularités épidémiologiques et anatomocliniques similaires à celles retrouvées dans les études Maghrébines et Africaines et contrastantes avec les données de la littérature occidentale. Le mauvais pronostic et la difficulté de prise en charge des mélanomes cutanés imposent un dépistage précoce de ces tumeurs.

SUMMARY:

Title : cutaneous melanoma epidemiological and clinical study in 68 patients

Author :AMMAR Najoua

Keywords :melanomas, epidemiology, clinical, skin,

Melanoma is a malignant tumor that develops at the expense of melanocytes and is a tumor with a high metastatic potential. In Morocco, as in the rest of the Maghreb and African countries, a sunny country where phototype IV is predominant, melanoma remains rare and may present certain epidemiological and clinical particularities.

The objective of our study was to evaluate the epidemiological, anatomoclinical and evolutionary profile of melanoma cases hospitalized in the dermatology-venereology department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat. This is a retrospective descriptive study conducted over a period of 18 years between January 2004 and December 2022, having recorded all cases of cutaneous melanoma hospitalized in the dermatology-venereology department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat.

Sixty-eight cases of cutaneous melanoma were collected. The mean age was 57.36 years and the sex ratio (M/F) was 0.44. No patient reported a personal or family history of melanoma. Only one case of melanoma on xeroderma pigmentosum was reported and the average duration of evolution before the consultation was 4.74 years. Acrolentiginous melanoma was the most frequent anatomical type (54.4%). The Breslow index varied between 1 and 44 mm. According to the TNM classification, the majority of our patients were at stage IIC (23.5%). 93.5% of them underwent surgery. In Morocco, melanoma is a rare tumor with epidemiological and anatomical characteristics similar to those found in North African and African studies and contrasting with the data in the Western literature. The poor prognosis and the difficulty of management of cutaneous melanomas require early detection of these tumors.

ملخص:

العنوان : دراسة سريرية عن أوبئة الجلد الميلانينية في 68 مريضا

من طرف : عمار نجوى

الكلمات الأساسية : سرطان الجلد، علم الأوبئة، الجلد السريري

الورم الميلانيني هو ورم خبيث يتطور على حساب الخلايا الصباغية ، وهو ورم هائل له إمكانات نقيلية قوية. في المغرب ، كما هو الحال بالنسبة لبقية البلدان المغاربية والأفريقية ، البلد المشمس حيث يسود النمط الضوئي الرابع ، يظل الورم الميلانيني نادراً ويمكن أن يقدم بعض الخصائص الوبائية والسريرية.

كان الهدف من دراستنا هو تقييم الملامح الوبائية والتشريحية والتطورية لحالات الورم الميلانيني في قسم الأمراض الجلدية والتناسلية CHU ابن سينا بالرباط.

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي أجريت على مدى 18 عامًا بين يناير 2004 وديسمبر 2022 ، بعد أن حددت جميع حالات سرطان الجلد في قسم الأمراض الجلدية والتناسلية في مستشفى CHU ابن سينا بالرباط.

تم جمع 68 حالة من الورم الميلانيني الجلدي. كان متوسط العمر 57.36 سنة ونسبة الجنس (ذ / أنثى) 0.44. لم يبلغ أي من المرضى عن تاريخ شخصي أو عائلي من سرطان الجلد. تم الإبلاغ عن حالة واحدة من الورم الميلانيني على جفاف الجلد المصطبغ ، وكانت مدة التطور قبل الاستشارة في المتوسط 4.74 سنة. كان الورم الميلانيني أكرولنتيجينوس هو النوع التشريحي الأكثر شيوعاً (54.4%). يتراوح مؤشر Breslow بين 1 و 44 ملم. وفقاً لتصنيف TNM ، كان غالبية مرضانا في المرحلة IIC (23.5%). أجريت الجراحة في 93.5% من الحالات.

يعتبر الورم الميلانيني في المغرب ورمًا نادرًا يقدم خصائص وبائية وتشريحية مشابهة لتلك الموجودة في دراسات شمال إفريقيا وأفريقيا وتتناقض مع البيانات من الأدب الغربي. يتطلب التشخيص السيئ وصعوبة التعامل مع الأورام الميلانينية الجلدية الكشف المبكر عن هذه الأورام.

Bibliographie

1. Kanitakis J: Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 12: 390-399, quiz 400-401, 2002. 30.
2. Lin JY and Fisher DE: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445: 843-850, 2007.
3. Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP. *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd (2006)
4. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrist BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:1493-506.
5. d'Ischia M, Wakamatsu K, Napolitano A, Briganti S, Garcia-Borrón JC, Kovacs D, et al. Melanins and Melanogenesis: Methods, Standards, Protocols. *Pigment Cell Melanoma Res* (2013) 26:616–33. doi: 10.1111/pcmr.12121
6. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966;19:607—10.
7. Davis NC, McLeod GR. The history of melanomas from Hunter to Handley. In: Balch CM, Milton GW, editors. *Cutaneous melanoma*. Philadelphia: Lippincott; 1985
8. Laennec R. Sur les mélanôses. *Bull Fac Med Paris* 1812;1:24—6.
9. Laennec R. Note sur l'anatomie pathologique. *J Med Chir Pharm an XIII* 1804;IX:360—78.
10. Norris W. Case of fungoid disease. *Edin Med Surg J* 1820;16:562.
11. Eve F. A lecture on melanoma. *Practitioner* 1903;70:165—74.
12. Hutchinson J. Melatonic disease of the great toe following a whitlow of the nail. *Trans Path Soc Lond* 1857;8:404—5.

13. Hutchinson J. Melanosis often not black: melanotic whitlow. *Br Med J* 1886;1:491.
14. cerous processes. *Arch Surg* 1891;2:218—21 [1892,3,319—22]. [37] Dubreuilh W. Lentigo malin des vieillards. *Ann Dermatol Syph* 1894;5:1092—9.
15. Dubreuilh W. De la mélanose précancéreuse. *Ann Dermatol Syph* 1912;3:129—51 [205—30].
16. Clark W, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705—27.
17. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognostic of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902—8.
18. Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145:691—2
19. National Cancer Institute Melanoma of the Skin-Cancer Stat Facts. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (accessed on 10 May 2021).
20. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249
21. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed on 10 May 2021).

22. Bennouna-Biaz F, Ait Ourhaoui M, Habib.Dine, Lakhdar H, Elguedri B,et al .
Le mélanome au Maroc. *Nouv.Dermatol* 1998;17:56-9.
23. El Mesbahi S, Zouhair K, El Ouazzani T et al. Mélanome malin à casablanca :
une tumeur à ne pas méconnaître ; Service de dermatologie- vénérologie CHU
Ibn Rochd- Casablanca. *Journal du praticien* 2005;14:21.
24. Ammar-Khoudja A, Benkaidali I, Zouhair I, Lazrak S, Elouazani S, Lakhdar H,
Fazaa B. Mélanome malin au Maghreb. *Ann Dermatol Venereol*
2003;130:2S29- 2S31
25. Ahrich N, Belgnaoui FZ, Chraibi, Ait Ougharouil M, Senouci K, Mansouri F,
Hassam B. Les mélanomes à Rabat. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:9S71-
9S279.
26. Fazaa B, Bouassida S, Denguezli M. Le melanoma en Tunisie. *Ann Dermatol*
Venereol 2002;129(1):S637.
27. oudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A. Le mélanome au Maghreb. *Ann*
Dermatol Venereol 1997;124:559
28. The 2018 WHO Classification of Melanoma—Elder et al *Arch Pathol Lab*
Med—Vol 144, April 2020
29. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* 2003;22:3053–
62.
30. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, et al. Selection criteria for genetic
assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol*
2009;61:677. e1–14
31. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, et al. Update in genetic susceptibility in
melanoma. *Ann Transl Med* 2015;3:210.

32. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007;44:99–106
33. Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, et al. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:998–1007.
34. Garbe C, Buttner P, Weiss J, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102:695–9.
35. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:99–102
36. Neema S, Kashif AW, Kothari R. Melanoma in Presence of Xeroderma Pigmentosum - A Difficult Diagnosis. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):960-961. Published 2021 Nov 22. doi:10.4103/idoj.IDOJ_778_20
37. Caccavale S, Calabrese G, Mattiello E, et al. Cutaneous Melanoma Arising in Congenital Melanocytic Nevus: A Retrospective Observational Study. *Dermatology*. 2021;237(3):473-478. doi:10.1159/000510221
38. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, et al. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer* 2005;115:121–6
39. Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2004;140:127

40. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):adv00136. doi:10.2340/00015555-3491
41. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3172–7.
42. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res* 2004;64:6372–6
43. Szponar-Bojda A, Pietrzak A, Sobczynska-Tomaszewska A, et al. Melanoma and other malignant skin cancers in psoriatic patients treated with phototherapy. Role of the p16 protein in psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50(4):491-496. doi:10.5603/17843
44. Albreski D, Sloan SB. Melanoma of the feet: misdiagnosed and misunderstood. *Clin Dermatol* 2009;27:556—63.
45. Möhrle M, Häfner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002;204:259—61.
46. Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU, Krähn G. Trauma and melanoma formation: a true association? *Br J Dermatol* 2000;143:749—53
47. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol* 2009;27:116–21.
48. Brocard A, Knol AC, Bossard C, et al. Clinical, Genetic and Innate Immunity Characteristics of Melanoma in Organ Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(4):483-488. doi:10.2340/00015555-2568
49. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus consumption and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2500—8

50. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(12):1550-1558. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0303
51. Timerman D, McEnery-Stonelake M, Joyce CJ et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget* 2017; 8: 6873–6882.
52. Clement E, Lazar I, Muller C, Nieto L. Obesity and melanoma: could fat be fueling malignancy?. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017;30(3):294-306. doi:10.1111/pcmr.12584
53. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H (2003) Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 139:162
54. Melanoma stem cells: not rare, but well done Sasha D Girouard and George F Murphy *Laboratory Investigation* (2011) 91, 647–664
55. Rambow F, Marine JC, Goding CR. Melanoma plasticity and phenotypic diversity: therapeutic barriers and opportunities. *Genes Dev.* 2019 Oct 1;33(19-20):1295-1318. doi: 10.1101/gad.329771.119.
56. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239–71
57. mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:1006–14. 9. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340–6. 10.
58. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54. 11. Sung, H.;

59. Curtin JA, Stark MS, Pinkel D, et al. PI3-kinase subunits are infrequent somatic targets in melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:1660–3.
60. O’Connell MP, Weeraratna AT. Hear the Wnt Ror: how melanoma cells adjust to changes in Wnt. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:724–39.
61. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify *MITF* as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005;436:117–22.
62. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771-2776
63. Braun RP, Thomas L, Kolm I, et al. The furrow ink test: a clue for the dermoscopic diagnosis of acral melanoma vs nevus. *Arch Dermatol* 2008;144:1618–20
64. Haenssle HA1, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Seven-point checklist for dermoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):785-793. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.049
65. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol*. 2006;154 (3):431-437. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06983.x
66. Menzies SW. Superficial spreading melanoma. In: Marghoob AA, Malvehy J, Braun R, eds. *An Atlas of Dermoscopy*. Second Edition. Kindle eBook; 2012. p. 203-9.
67. Menzies SW. Nodular melanoma. In: Marghoob AA, Malvehy J, Braun R, eds. *An Atlas of Dermoscopy*. Second Edition. Kindle eBook; 2012. p. 220- 2.

68. Mancini EA, Balch CM, Murad TM, Soong SJ. Polypoid melanoma, a virulent variant of the nodular growth pattern. *Am J Clin Pathol* 1981;75:810- 5
69. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 2006;32:493-504
70. Malvey J, Puig S. Acrolentiginous melanoma. In: Marghoob AA, Malvey J, Braun R, eds. *An Atlas of Dermoscopy*. Second Edition. Kindle eBook; 2012. p. 210-18
71. Mélanome unguéal : étude de 12 cas. B. Baghdad1,*, F. Marnissi 2, S. Chiheb
Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 143, Issue 12, Supplement, December 2016, Page S372
72. Tomicic J, Wanebo HJ. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am* 2003;83:237–52.
73. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:167–71. 98.
74. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 2003;39:2651–61.
75. Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:731-4.
76. Paradela S, Fonseca E, Pita S, et al. Spitzoid melanoma in children: clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. *J Cutan Pathol* 2009;36:740–52
77. Skelton HG, Smith KJ, Laskin WB, McCarthy WF, Gagnier JM, Graham JH, et al. Desmoplastic malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:717-25

78. Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:452–60
79. Clemente C, Cook M, Ruiter D, Mihm M. Histopathologic diagnosis of melanoma. World Health Organization Melanoma Programme Publications. Trezzano SN: Milan; 2001.
80. de Wit NJ, van Muijen GN, Ruiter DJ. Immunohistochemistry in melanocytic proliferative lesions. *Histopathology* 2004;44:517–41.
81. B. Guillot, A. Dupuy, M. Pracht, et al.. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Venereol* (2019),
82. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622-3634.
83. Raigani S, Cohen S, Boland GM. The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(3):17. doi:10.1007/s11912-017-0575-8
84. Cuevas LM, Daud AI. Immunotherapy for melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(2):127-131. doi:10.12788/j.sder.2018.028
85. Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):424. Published 2021 Dec 20. doi:10.1038/s41392-021-00827-6
86. Yang AS, Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(3):583-x. doi:10.1016/j.hoc.2009.03.006

- 87.** Tagliaferri L, Lancellotta V, Fionda B, et al. Immunotherapy and radiotherapy in melanoma: a multidisciplinary comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(3):1903827. doi:10.1080/21645515.2021.1903827
- 88.** Read RL, Madronio CM, Cust AE, et al. Follow-Up Recommendations after Diagnosis of Primary Cutaneous Melanoma: A Population-Based Study in New South Wales, Australia. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):617-625. doi:10.1245/s10434-017-6319-z
- 89.** Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg.* 2021;48(4):543-550. doi:10.1016/j.cps.2021.05.001