



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



Année : 2023

Thèse N°: 77

# MÉLANOME CUTANÉ CHEZ L'ENFANT : À PROPOS DE DEUX CAS.

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .../.../.....*

**Par**

**Monsieur Omar BOURHAFOUR**  
Né le 04 Mars 1996 à Souk El Arbaa Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Médecine**

**Mots-clés** : Mélanome ; Enfant ; Histologie ; Breslow ; Traitement.

**Membres du jury** :

**Mr. Sidi Zouhair EL ALAMI EL FELLOUS**

Professeur de chirurgie Pédiatrique

**Nawfal FEJJAL**

Professeur de Chirurgie Plastique, Réparatrice et Esthétique

**Hicham ZERHOUNI**

Professeur de chirurgie Pédiatrique

**Bouchaib HEMMAOUI**

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie  
et Chirurgie Cervico-faciale

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسبحانك يا معلم لنا  
إلّا ما علمتنا إنّك أنت  
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



## **DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**

**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**

**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**

**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**

**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**

**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**

**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

## **ORGANISATION DÉCANALE :**

### *Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

### *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

### *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

### *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général*** : Mr. Mohamed KARRA

## **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

### *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

### *Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

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

Mr. Najib MOUNIR

### *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

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

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Orangers

**Rabat**

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

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV

**Rabat**

**Décembre 1992**

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

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

**Mars 1994**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Mdies Mtaiques Doyen

**FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique

\*Enseignant militaire

Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

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

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

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

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

### **Novembre 2000**

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

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

### **Décembre 2001**

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

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédtrque [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)

\*Enseignant militaire

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D. Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

#### **Meknès**

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

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Mya Ismail-*

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

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire *Dir. Hôp. Ibn Sina*

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak

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

\*Enseignant militaire

Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

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

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

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

\*Enseignant militaire

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie	Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie <i><u>Doyen FP de l'UM6SS</u></i>
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahti	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie

\*Enseignant militaire

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

***Pharmacie***

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

\*Enseignant militaire

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

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

**JUIN 2017**

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan

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

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

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

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie

\*Enseignant militaire

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

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

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Génycologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie

\*Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFA  
Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Noual\*  
Pr. ELQATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie  
Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des Catastrophes  
Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

\*Enseignant militaire

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

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

### **PROFESSEURS HABILITES :**

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

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

\*Enseignant militaire



# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse . . .*

*A mes très chers parents,*

*J'ai grandi avec la grandeur de votre âme, cœur et esprit ; j'ai marché avec la droiture et la dignité de votre marche ; j'ai trouvé refuge dans votre amour, votre sacrifice et votre dévouement ; j'ai puisé dans votre foi, patience et persévérance et j'ai trouvé ma lumière et mon chemin dans votre regard pétillant et profond. Mon espérance est la vôtre. Ma réussite est la vôtre. Ma fierté est la vôtre. On reconnaît l'arbre à ses fruits ... acceptez moi comme le fruit de votre labeur et de votre abnégation. Puisse dieu vous garder, vous accorder santé, bonheur et sérénité, et m'aider à être à la hauteur de votre espérance et de vos souhaits.*

*Merci pour tout ...*

*A ma sœur Mouna et son mari Youssef,*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

*Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite  
beaucoup de bonheur.*

*A ma sœur Imane et son mari Hassan,*

*Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long  
de mes études.*

*Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.*

*A mon grand frère Hicham et sa femme Fatima,*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce  
travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands,*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection  
la plus sincère.*

*A ma chère Abir,*

*Ma meilleure amie, mon accompagnante et mon binome , merci de  
m'avoir aidé et supporté tout au long de notre parcours.*

*A mes très cher(es) amis(es),*

*Je ne peux trouver les mots justes pour vous exprimer mon affection et  
mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je  
peux compter.*

*En témoignage de l'amitié et de tous les moments que nous avons passé,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de  
bonheur.*



*Remerciements*

*À notre maître et Président de thèse*

*Monsieur le professeur Sidi Zouhair EL ALAMI EL  
FELLOUS*

*Professeur de chirurgie Pédiatrique*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants, internes et résidents qui sont passés par votre service.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants, les internes et les résidents les touchent profondément.*

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.*

*Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.*

*À notre maître, et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur Nawfal FEJJAL*

*Professeur de Chirurgie Plastique, Réparatrice et Esthétique*

*Nous vous remercions Professeur de nous avoir fait l'honneur de nous accorder ce travail ainsi que pour les efforts inlassables que vous avez déployés afin que ce soit élaboré.*

*Le plaisir de travailler sous votre égide tutelle nous a permis d'apprécier de plus près vos qualités humaines, professionnelles et celles d'enseignant qui ont toujours suscité notre admiration.*

*Nous vous sommes reconnaissants pour votre écoute, votre disponibilité, votre soutien et vos compétences que vous avez pu mettre à notre disposition.*

*Veillez accepter nos remerciements les plus sincères et trouver dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Hicham ZERHOUNI*

*Professeur de chirurgie Pédiatrique*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de siéger  
parmi le jury de ma thèse. Vous avez toujours suscité mon  
admiration par votre compétence.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma vive  
reconnaissance et mon profond respect .*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Bouchaib HEMMAOUI*

*Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-  
faciale*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence au sein de notre jury constitue un atout très  
important. Nous vous remercions pour votre enseignement et  
gentillesse.*



# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Image de la patiente N°1 montrant la tumeur cutanée de la face antérieure de la jambe droite. ....	5
Figure 2: Image de la patiente N°1 montrant la cicatrice inguinale droite de résection initiale de l'adénopathie.....	6
Figure 3: TDM abdominale montrant l'adénopathie iliaque droite.....	8
Figure 4: Image de la patiente N°1 en pré-opératoire montrant la marge de résection de 3cm.....	8
Figure 5: Image de la patiente N°1 en pré (A) et per-opératoire (B) montrant le curage ganglionnaire inguinal droit. En post-opératoire (C), montrant la cicatrice d'exérèse locale large et greffe cutanée. ....	9
Figure 6: Images montrant la pièce opératoire de résection locale large (A) et du curage ganglionnaire (B).....	10
Figure 7: Image de la patiente N°2 montrant la lésion de la face antérieure de la jambe droite.....	12
Figure 8: Image de la patiente N°2 en pré-opératoire montrant la marge de résection locale large.....	14
Figure 9: Image de la patiente N°2 en post-opératoire montrant le placard cicatriciel de la résection chirurgicale.....	15
Figure 10: Taux d'incidence du mélanome malin chez les enfants et les jeunes adultes stratifiés par âge, sexe et race à partir de la base de données SEER (1973 à 2001).....	21
Figure 11: Illustration schématique de la peau et des structures qui la composent. ....	24
Figure 12: Illustration représentant un bulbe pileux.....	27

Figure 13: Voie de synthèse des mélanines. Dopa : dihydroxy-phénylalanine; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyin- dole-2 carboxylique; TRP : tyrosinase-related protein.....	33
Figure 14: Schéma de signalisation intracellulaire..	38
Figure 15: Représentation schématique de la transformation maligne des mélanocytes en mélanome. ....	40
Figure 16: Exemples de dermoscope. ....	54
Figure 17: Caractéristiques dermoscopiques locales communes.....	55
Figure 18: Considérations lors de l'utilisation de la biopsie de rasage pour une suspicion de mélanome .....	61
Figure 19: Technique de biopsie excisionnelle pour mélanome :.....	62
Figure 20: Technique de biopsie à l'emporte-pièce .....	63
Figure 21: A : Coloration H&E (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) d'un mélanome à propagation superficielle situé dans le tronc d'un patient adolescent B : Grossissement 20x de la même tumeur.....	68
Figure 22: A : Un mélanome nodulaire épais de Breslow 15,3 mm dans le membre inférieur d'un adolescent montre une phase de croissance verticale étendue sans phase de croissance radiale détectable. B : Grossissement 20x de la tumeur.....	69
Figure 23: A : Mélanome développé dans la région fessière d'un patient prépubère, d'histologie spitzoïde. B : Grossissement 20x de la même tumeur. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E). ....	72
Figure 24: Illustration schématique de la peau montrant les différents niveaux d'invasion de Clark. ....	78
Figure 25: L'épaisseur de Breslow .....	80

Figure 26: Image d'un enfant de 3 ans montrant un naevus congénitale géant du tronc.....	87
Figure 27: Image d'une fille de 7 ans montrant un naevus géant du dos. ....	87
Figure 28: Image d'un enfant de 6 ans montrant un naevus géant de la jambe..	87
Figure 29: Nævus commun ; lésion avec un contour régulier et une pigmentation uniforme. ....	89
Figure 30: Naevus atypique avec une pigmentation et bords irréguliers.....	90
Figure 31: Tumeur mélanocytaire pigmentée et fusiforme (nævus de Reed) chez un patient de 11 ans.....	90
Figure 32: Naevus de Spitz se présentant comme une papule rose, symétrique, en forme de dôme sur le visage d'un enfant. ....	91
Figure 33: Naevus bleu. Image dermoscopique montrant une pigmentation homogène bleu-gris. ....	91
Figure 34: Hémangiome : vue à l'œil (à gauche) vue dermoscopique (à droite). ....	92
Figure 35: Naevus spilus ou grand nævus lentigineux moucheté.....	93
Figure 36: Naevus en halo. Images dermoscopiques de halo-naevus présentant un halo périphérique de dépigmentation avec un naevus globulaire situé au centre qui involue lentement. (A) Ligne de base, (B) 1 an et (C) 3 ans. ....	94
Figure 37: illustration schématique des différents types d'excision dans les mélanomes cutanés.....	98
Figure 38: Arbre décisionnel du traitement chirurgical de la lésion primitive...	99
Figure 39: Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle avec identification et dissection du ganglion montrant une prise de colorant bleu.....	102
Figure 40: Arbre décisionnel du traitement en fonction de la présence ou non d'adénopathie palpable.....	106

Figure 41: Échelle de reconstruction. Les options de reconstruction vont généralement du simple au complexe. ....	110
Figure 42: Classification des lambeaux. ....	116
Figure 43: Le lambeau de transposition. ....	116
Figure 44: Le lambeau de rotation-avancement.....	117
Figure 45: Illustration schématique du mécanisme de la thérapie anti-PD-1 et de la thérapie anti-CTLA4. ....	128
Figure 46: Illustration schématique de la voie RAS/RAF/MEK/ERK indiquant les points d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK.....	132
Figure 47: Arbre décisionnel thérapeutique selon le statut mutationnel de BRAF des mélanomes cutanés métastatiques non résécables. ....	133
Figure 48: Arbre décisionnel résumant la conduite à tenir devant une tumeur cutanée noire.....	138

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau I: Algorithmes diagnostiques et listes de contrôle pour la dermoscopie. .....	56
Tableau II: Caractéristiques histologiques qui font craindre un diagnostic de mélanome dans une lésion mélanocytaire présentant des caractéristiques spitzoïdes. ....	71
Tableau III: Classification TNM du mélanome cutané selon les critères de la 8ème édition de l'AJCC. ....	83
Tableau IV: Stadification du mélanome cutané selon les critères de la 8ème édition de l'AJCC. ....	84
Tableau V: Les marges d'excision locale large du mélanome en fonction de l'épaisseur de Breslow. ....	97
Tableau VI: Les avantages et les inconvénients des options de l'échelle de reconstruction. ....	118
Tableau VII : Traitements systémiques disponibles pour le mélanome avancé.[158] .....	137

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer

**ACTH** : Adrenocorticotropique hormone

**bFGF** : Basic fibroblast growth factor

**CPA** : Cellules présentatrices d'antigènes

**CCN** : Cellules progénitrices de la crête neurale

**CDK** : Kinase cycline-dépendante

**CLND** : Curage complet des ganglions lymphatiques

**CSF** : Colony stimulating factor

**DSC** : Dommages solaires cumulatifs

**ET1** : Endothéline-1

**EORTC** : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

**FDA** : Food and Drug Administration

**GMPc** : Guanosine monophosphorique cyclique

**HGF**: Hepatocyte growth factor

**HGC** : Hybridation génomique comparative

**ID** : Inhibiteur de différenciation

**IHC** : Immunohistochimie

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**IFN** : Interféron

**IL** : Interleukine

**MELTUMP** : *melanocytic tumor of uncertain malignant potential*

**MITF** : Microphthalmia-associated factor

**MSH** : Melanocytes stimulating hormone

**MEC** : Matrice extra cellulaire

**MNC** : Mélanose neuro-cutanée

**MSLT** : Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial

**MAP** : Mitogen activated protein

**NGC** : Nævus géants congénitaux

**NCI** : l'Institut national du cancer

**NO** : Monoxyde d'azote

**NCDB** : National Cancer Data Base

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**POMC** : Peptides pro-opiomélanocortiques

**PCE** : Photographies corps entier

**PDL** : Ligand de mort programmée

**Pax3** : Paired box gene 3

**PEG** : Polyéthylène glycol

**PORT** : Post-operative nodal radiotherapy

**RGP** : Radiale growth phase

**SEER** : Surveillance, Epidemiology, and End Results

**Sox10** : Sex-determining region Y-box 10

**SSM** : Mélanome à propagation superficielle

**SNC** : Système nerveux central

**SLNB** : Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle

**SCF** : Stem cell growth factor

**TRP** : Tyrosinase-related protein

**TIL** : Lymphocytes infiltrant la tumeur

**TEP** : Tomographie par émission de positons

**TLND** : Curage thérapeutique des ganglions lymphatiques

**TREP** : Tumori Rari in Eta Pediatrica

**VGP** : Vertical growth phase

**VIH** : Virus d'immunodéficience humain

**UV** : Ultra-violets

**XP** : Xéroderma pigmentosum



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>OBSERVATIONS CLINIQUES</b> .....	<b>4</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>17</b>
<b>1-Historique :</b> .....	<b>18</b>
<b>2-Épidémiologie:</b> .....	<b>20</b>
<b>3-Rappel histologique :</b> .....	<b>23</b>
A- L'Épiderme : .....	25
1- Les kératinocytes : .....	25
2- Les mélanocytes :.....	26
3- Les cellules de Langerhans :.....	28
4- Les cellules de Merkel : .....	28
B- Le derme :.....	29
C- L'hypoderme : .....	29
<b>4-Mélanogenèse :</b> .....	<b>30</b>
A- Développement embryonnaire du lignage mélanocytaire :	
Mélanocytogenèse :.....	30
1-Origine de la lignée mélanocytaire : la crête neurale : .....	30
2-Migration des mélanoblastes : .....	31
B- Les Mélanines: .....	31
1-Biosynthèse :.....	31
2-Types de mélanines :.....	33
3-Rôles : .....	34
C- Régulation de la mélanogenèse :.....	35
1- Rayons ultraviolets (UV) :.....	35
a-Effets directs des ultraviolets :.....	35

b-Effets indirects des ultraviolets :.....	35
2- Facteurs de croissance : .....	37
3- Action des fibroblastes dans la mélanocytogenèse et la mélanogenèse : .....	37
<b>5-Physiopathologie : .....</b>	<b>38</b>
A- Le mélanome : une conséquence de la perturbation homéostatique : ...	38
B-Du mélanocyte au mélanome : un processus en plusieurs étapes :.....	39
C-Dérèglement de l'expression des gènes des mélanocytes :.....	41
D-Facteurs de risque : .....	43
1-Antécédents familiaux/mélanome familial :.....	43
2-Xéroderma pigmentosum :.....	44
3-Sensibilité et Exposition au soleil :.....	45
4-Immunosuppression : .....	45
5-Rayonnement : .....	46
6-Nævi associés :.....	47
<b>6-Démarche diagnostique :.....</b>	<b>47</b>
A- Les aspects cliniques :.....	48
1-Interrogatoire : .....	48
2-Examen physique :.....	49
3-Description clinique :.....	50
a-Chez les Adolescents : .....	50
b-Chez l'enfant prépubère :.....	51
c-Mélanome chez un sujet non blancs : .....	51
d-Mélanome congénital :.....	52
B- Aspects paracliniques :.....	53
1-Dermoscopie :.....	53

2. Surveillance par photographies dermoscopiques :.....	58
3. Photographies corps entier (PCE) :.....	59
C-Aspects histologiques :.....	60
1-Biopsie et prélèvements de la lésion :.....	61
2-Processus de préparation des échantillons :.....	65
3-Diagnostic histologique du mélanome : .....	66
4-Différents groupes/sous-types de mélanomes : .....	66
a-Mélanome à propagation superficielle (SSM) :.....	67
b-Mélanome nodulaire : .....	69
c-Mélanome spitzoïde : .....	70
d-Le mélanome lentigo malin ou mélanome de Dubreuilh : .....	72
e- Mélanome à petites cellules :.....	73
f- Mélanome acral lentigineux : .....	73
g-Autres :.....	73
5-Compte rendu histologique :.....	74
D- Bilans et Classifications :.....	75
1- Bilan d'extension par imagerie :.....	75
2- Classifications :.....	77
a- Niveau d'invasion de Clark : .....	77
b- L'épaisseur de Breslow : .....	78
c- La classification TNM selon la 8ème édition de l'AJCC :.....	80
E- Cas particuliers :.....	85
1- Mélanomes sur nævus géants congénitaux (NGC) : .....	85
2- Mélanose neuro-cutanée : .....	87
3- Mélanome et naevus congénitaux de petite et moyenne taille : .....	88
F- Diagnostic différentiel : .....	89

1-Les nævi communs ou dysplasiques :.....	89
2-Nævus de Spitz et tumeurs de Spitz atypiques : .....	90
3-Nævus bleus : .....	91
4-Nodules prolifératifs : .....	92
5-Granulomes pyogènes :.....	92
6- Le nævus-spilus : .....	93
7- Nævus de Halo (Nævus de Sutton) :.....	93
8-Verrues :.....	94
<b>7-Traitement :.....</b>	<b>95</b>
A- La prise en charge chirurgicale :.....	95
1- Les buts de la chirurgie :.....	95
2- L'excision chirurgicale du mélanome localisé :.....	95
a-Biopsie initiale : .....	96
b-Excision locale large :.....	96
c-Limites chez la population pédiatrique :.....	100
3- La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle : .....	100
a-Technique :.....	101
b-Indications :.....	102
c-Intérêt : .....	103
d-Complications : .....	104
4- Curage complet des ganglions lymphatiques : .....	104
5- Options de reconstruction après la chirurgie d'un mélanome primaire : .....	107
a-Principes de la chirurgie reconstructrice :.....	108
b- La fermeture directe :.....	110
c- La Greffe de peau :.....	112

d- Les lambeaux : .....	114
B- Traitement adjuvant : .....	119
1-Maladie locorégionale : .....	119
a- L'interféron alpha : .....	119
b- PEG-IFN $\alpha$ : .....	122
2-Maladie en transit : .....	123
3-Maladie métastatique : .....	124
a- Interleukine-2 : .....	124
b-Inhibiteurs de points de contrôle (Immune Checkpoint Inhibitors) : .....	125
c-Thérapies ciblées : .....	128
d-Chimiothérapie : .....	133
e-Radiothérapie : .....	134
f-Autres thérapies : .....	135
<b>8-Pronostic : .....</b>	<b>138</b>
<b>9-Suivi et surveillance : .....</b>	<b>139</b>
<b>10-Prévention et sensibilisation : .....</b>	<b>140</b>
A-Directives générales : .....	141
B-Éducation des patients : .....	142
C-La chimio prévention : .....	142
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>144</b>
<b>RÉSUMÉS.....</b>	<b>147</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>151</b>



# INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur maligne de mauvais pronostic résultat de la dégénérescence des mélanocytes: 90% de ces tumeurs concernent les mélanocytes cutanés.

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques dont le rôle principal est la synthèse de mélanine ; principal pigment conférant à la peau sa coloration, absorbe et protège le matériel génétique des cellules contre les rayonnements ionisants.

Bien que le mélanome soit l'une des tumeurs malignes les plus courantes chez les adultes, il s'agit d'une maladie relativement rare chez les enfants.

Cette rareté et le caractère parfois atypique de la présentation clinique sont à l'origine de retards de prise en charge susceptibles d'assombrir le pronostic.

Bien que le mélanome pédiatrique puisse se développer à partir d'une peau saine ou d'un nævus préexistant, il peut également résulter d'une transmission transplacentaire ou de conditions prédisposantes telles que le xéroderma pigmentosum ou le nævus mélanocytaire congénital géant (NCG).

L'immunosuppression congénitale ou acquise et les antécédents familiaux de mélanomes sont aussi des facteurs de prédisposition.

Certaines lésions pigmentaires cutanées sont sources de difficultés diagnostiques majeures (tumeur de Spitz) et la distinction entre lésions bénignes et mélanomes est parfois impossible conduisant au diagnostic de tumeur mélanique de potentiel malin incertain (*melanocytic tumor of uncertain malignant potential*) [MELTUMP].

Les enfants atteints de mélanome présentent le plus souvent des lésions plus épaisses, une atteinte ganglionnaire régionale et des métastases à distance par rapport aux adultes, mais la survie des enfants est meilleure que celle des adultes atteints de mélanome de stade similaire.

Malgré ces différences, les stratégies de traitement actuelles du mélanome pédiatrique ont été largement adaptées des directives pour adultes basées sur des essais qui incluent rarement des patients pédiatriques.

A travers deux cas de mélanome pris en charge au sein du service de chirurgie C de l'Hôpital d'enfant de Rabat, l'objectif de cette étude est de présenter une mise à jour sur l'épidémiologie, la prise en charge chirurgicale et médicale et les stratégies de prévention du mélanome pédiatrique.



# OBSERVATIONS CLINIQUES

## **Observation N°1**

Il s'agit de la patiente N°1 âgée de 14ans, sans antécédant pathologiques notables. L'histoire de la maladie remonte à 5 mois par l'apparition d'une tuméfaction inguinale droite indolore, ce qui a motivé sa consultation chez un chirurgien où une exérèse de cette tuméfaction a été réalisée avec étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Par la suite, la patiente a été adressée au service de chirurgie C de l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) pour complément de prise en charge.

L'examen clinique trouve **une tumeur de la jambe droite d'environ 1cm (naevus de la face antérieure de la jambe droite, indolore)** (Figure 1) , **une cicatrice inguinale droite** de résection de l'adénopathie (Figure 2), l'examen des aires ganglionnaires périphériques est normal.

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.



*Figure 1: Image de la patiente N°1 montrant la tumeur cutanée de la face antérieure de la jambe droite.*



*Figure 2: Image de la patiente N°1 montrant la cicatrice inguinale droite de résection initiale de l'adénopathie.*

**Compte rendu anatomo-pathologique de la résection initiale de l'adénopathie inguinale :**

**-Macroscopie :** fragment de 1 a 5cm et de 51gramme, d'aspect hémorragique et noirâtre.

**-Microscopie :** Prolifération tumorale d'aspect polymorphe et richement vascularisée. Constitue de cellules de grande taille, un noyau hyperchrome irrégulier parfois monstrueux et fortement nucléolé. Les mitoses sont normales et fréquentes. Le stroma renferme des lympho-plasmocytes.

Des foyers de suffusions hémorragiques et des dépôts noirâtres.

**Prolifération tumorale maligne indifférenciée en faveur d'un mélanome.**

**Une relecture de la lame a été faite au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital d'enfant de Rabat et qui a objectivé :**

Un tissu ganglionnaire massivement infiltré par un processus tumoral malin. Il est fait de cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile abondant, noyau hyper chromatique et riche en mitose anormale.

L'étude immunohistochimique montre un PS100 positif, et un marquage fort et diffus avec l'anti-Melan A et l'anti-HMB45.

Il s'agit effectivement de **métastase ganglionnaire d'un mélanome pigmenté**.

### **Bilan d'extension :**

La patiente a bénéficié d'un bilan d'extension fait de :

- **Radiographie thoracique :** normale.
- **Scanner Thoraco-abdomino-pelvien (TDM-TAP) :**

A l'étage thoracique : -Micronodule sous pleural lobaire inférieur gauche non spécifique.

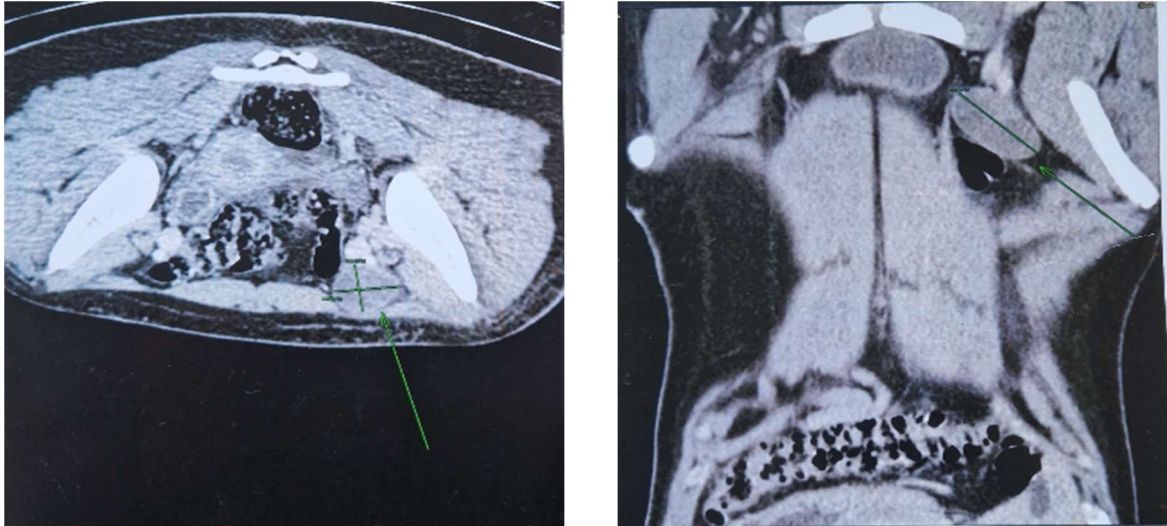
-Absence d'adénomégalie médiastinale.

-Ganglions axillaires infracentimétriques à hile graisseux d'allure inflammatoire.

A l'étage abdomino-pelvien : -Adénopathie iliaque externe droite hétérogène renfermant des zones

de nécrose mesurant 26\*36\*53mm avec infiltration de la graisse sous cutané de la région inguinale droite entendue à la face antérieure de la cuisse avec ganglions inguinaux bilatéraux.

-Multiples ganglions lombosacrés et coelio mésentériques infracentimétriques.



*Figure 3: TDM abdominale montrant l'adénopathie iliaque droite.*

- **Scanner cérébral** : -Absence de lésions secondaires encéphaliques.

A l'issue de ces données, la patiente a bénéficié d'une exérèse locale large de la tumeur avec une marge de 3cm, avec greffe cutanée et un curage ganglionnaire inguinal droit au service de chirurgie C de l'HER.



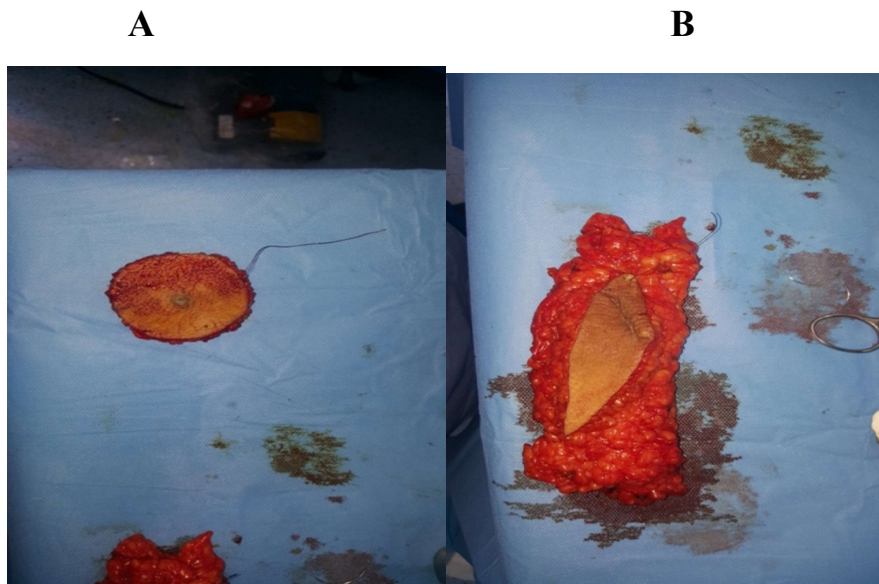
*Figure 4: Image de la patiente N°1 en pré-opératoire montrant la marge de résection de 3cm.*



*Figure 5: Images de la patiente N°1 en pré (A) et per-opératoire (B) montrant le curage ganglionnaire inguinal droit. (C) En post-opératoire, montrant la cicatrice d'exérèse locale large et greffe cutanée.*

### Compte rendu anatomo-pathologique :

- Mélanome nodulaire** sans composante horizontale de **8mm d'épaisseur selon Breslow** et de **niveau V de Clark**.
- Absence d'infiltrat lymphoïde, d'embolie vasculaire ou d'engainement péri-nerveux.
- Limites latérales situées entre 2.5 et 3cm de la lésion.
- Limite profonde située a 4mm de la lésion.
- Curage inguinal : (4N+\10N) avec effractions capsulaires.
- Stade : **T4aN3**



*Figure 6: Images montrant la pièce opératoire de résection locale large (A) et du curage ganglionnaire (B).*

**Puis, la patiente a été transférée au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) pour complément de prise en charge :**

- La patiente a reçu initialement 4 cures de chimiothérapie à base de dacarbazine (500mg/m<sup>2</sup>) sans notion de régression tumorale.

-Puis 2 cures d'immunothérapie à base de Pembrolizumab (Keytruda).

### **Évolution et suivi :**

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une masse de la fosse iliaque droite qui augmentait de volume entraînant un lymphœdème important du membre inférieure droit.

- **Échographie abdomino-pelvienne :**

- Volumineuse adénopathie iliaque externe droite mesurant 8cm.

- Lame d'épanchement au niveau iliaque droit.

**La patiente a bénéficié par la suite d'un curage ganglionnaire iliaque droit au service de chirurgie A de l'HER.**

L'évolution a été marqué ultérieurement par l'altération de l'état général avec apparition de nouveaux sites métastatiques ganglionnaires.

Par la suite, la patiente est décédée.

## **Observation N°2**

Il s'agit de la patiente N°2 âgée de 13ans, sans antécédant pathologiques notables. L'histoire de la maladie remonte à 2 mois par l'apparition d'un naevus cutané de la jambe droite, ce qui a motivé la consultation chez un chirurgien où une biopsie de la tumeur a été réalisée avec étude anatomopathologique de la pièce opératoire. Par la suite la patiente a été adressée au service de chirurgie C de l'hôpital d'enfant de Rabat pour complément de prise en charge.

L'examen clinique trouve un **lésion cutané de la face antérieur de la jambe droite d'environ 5cm, rougeâtre, indolore, les bords sont mal limités. Centrée par une cicatrice d'environ 4cm**, l'examen des aires ganglionnaires périphériques est normal. (Figure 8)

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.



*Figure 7: Image de la patiente N°2 montrant la lésion de la face antérieure de la jambe droite.*

### **Compte rendu anatomo-pathologique de la biopsie :**

**-Macroscopie :** La pièce d'exérèse cutané mesure 4\*2\*2cm, centrée d'une lésion nodulaire de 2\*1.5\*0.8cm, de consistance ferme, surélevée et de couleur grisâtre, située à 0.1cm de la limite latérale la plus proche et à 1.2cm de la limite profonde.

**-Microscopie :** Il s'agit d'un revêtement malpighien régulier hyperkératosique. Le derme est le siège d'une prolifération nodulaire partiellement pigmentée avec une composante intra-épithéliale. Faite de cellules polygonales aux noyaux hyperchromatiques fortement nucléolés avec une activité mitotique estimée en moyenne à 1 mitose\10 champs au grossissement 40.

Cette prolifération infiltre le derme et l'hypoderme selon Clark.

Les limites d'exérèse latérale et profonde sont saines.

**Mélanome nodulaire de 12mm d'épaisseur selon Breslow et de niveau V de Clark dont l'exérèse latérale et profonde sont complètes.**

### **Bilan d'extension :**

La patiente a bénéficié d'un bilan d'extension fait de :

- **Radiographie thoracique :** normale.
- **Scanner Thoraco-abdomino-pelvien (TDM-TAP) :** sans particularités.
- **Scanner cérébral :** Absence de lésions secondaires cérébrales.

**La patiente a bénéficié par la suite d'une exérèse large de la tumeur avec une marge de sécurité de 3cm et greffe cutanée au service de chirurgie C de l'HER.**



*Figure 8: Image de la patiente N°2 en pré-opératoire montrant la marge de résection locale large.*

### **Compte rendu anatomo-pathologique :**

L'étude histologique des différents prélèvements effectués retrouve un tissu cutané bordé en surface par un épiderme de surface inégale. Il est partiellement abrasé.

Le derme sous-jacent est le siège d'un granulome inflammatoire dense et polymorphe, de nature résorptif évoluant par endroit sur un tissu fibreux de nature cicatricielle.

Absence de lésion suspecte.

**Remaniements inflammatoire subaigus de type résorptif sans tumeur résiduelle visible.**

**Les suites opératoires sont simples.**



*Figure 9: Image de la patiente N°2 en post-opératoire montrant le placard cicatriciel de la résection chirurgicale.*

**Évolution et suivi :**

Un examen clinique complet et une échographie inguinale et abdomino-pelvienne sont réalisés chez notre patiente tous **les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an.**

Pendant une durée de 5ans, le suivi clinique et radiologique est sans particularités, absence de récurrence locale ou de métastases tumorales, l'évolution est favorable.



*Figure 11 : Image de la patiente N°2 deux mois après l'exérèse chirurgicale et greffe cutanée.*



# DISCUSSION

## 1-HISTORIQUE :

La prise en charge chirurgicale et médicale du mélanome a considérablement évolué depuis la première description du mélanome en tant qu'entité pathologique, il y a plus de 200 ans.

Nous présentons ici un aperçu des principales étapes chirurgicales et médicales du traitement du mélanome au cours des deux derniers siècles.

-Les premières années du mélanome 1800-1950 :

Guillaume Dupuytren, anatomiste et chirurgien français, et René Laennec ont été parmi les premiers à décrire, proposer, puis publier "la mélanose" à la Faculté de Médecine de Paris en 1812.[1]

Le premier cas de mélanome a été décrit en 1820 par William Norris, un médecin anglais qui a ensuite publié une revue systématique de plusieurs cas de mélanome dans laquelle il a décrit les premières caractéristiques génétiques, épidémiologiques et cliniques, et a également proposé des options de traitement chirurgical de cette maladie.[2]

Dans le prolongement des travaux de Norris, Samuel Cooper, un chirurgien anglais, a insisté sur le fait que l'ablation chirurgicale précoce de la maladie primaire était bénéfique pour prévenir les métastases à distance.[3]

En 1907, William Sampson Handley, de l'hôpital de Londres, a défendu l'importance d'une excision large du mélanome primaire, associée à une dissection élective des ganglions lymphatiques régionaux, voire à une amputation dans certains cas.[4]

-1950-1960 : Le système immunitaire peut jouer un rôle dans le mélanome :

Des études ultérieures menées à la Direction de la chirurgie de l'Institut national du cancer (NCI) par Donald Morton et ses collègues ont identifié l'importance de l'immunité humorale et à médiation cellulaire contre le mélanome et le fait que

tous les patients atteints de mélanome métastatique ne sont pas immunologiquement compétents.

En outre, Morton et d'autres groupes ont montré que les mélanomes possèdent des antigènes de surface spécifiques de la tumeur.[5,6]

-Les années 1980 et 1990 : De petits pas en avant dans la chirurgie et l'immunothérapie :

Wallace Clark note l'hétérogénéité pathologique du mélanome et les niveaux d'invasion qui sont en corrélation avec le pronostic.

Alexander Breslow décrit lui aussi la relation entre l'épaisseur de la tumeur et le pronostic.

Les 2 systèmes de classification des mélanomes décrits par Clark et Breslow ont constitué la base du développement de la première version du système de stadification des mélanomes de l'AJCC en 1988 et 1992.[7]

En 1992 : Donald Morton publie des détails techniques concernant l'utilisation de la cartographie du ganglion lymphatique sentinelle. En 2006, il publie des preuves en faveur de la lymphadénectomie sentinelle avec dissection ganglionnaire précoce.[8]

-Début du 20ème siècle : L'hélice d'ADN de Watson et Crick laisse sa propre empreinte sur le mélanome :

Une grande partie des découvertes translationnelles basées sur les tissus tumoraux ont ouvert la voie à l'approbation par la FDA américaine (Food and Drug Administration) de 3 médicaments contre le mélanome en 2011. Les compétences qui ont été développées et testées grâce à l'achèvement du projet du génome humain ont contribué de manière significative à la réalisation d'études à grande échelle sur l'ADN (séquençage...).

Enfin, les travaux du groupe de Bastian sur l'hybridation génomique comparative de plusieurs spécimens de mélanome ont prouvé que le mélanome est une maladie hétérogène et que, par conséquent, différents traitements peuvent être utilisés pour différents patients.[9,10]

## **2-ÉPIDÉMIOLOGIE:**

Au cours des dernières décennies, le mélanome cutané a montré des taux d'incidence croissants et est passé d'une entité pathologique très rare à un cancer ayant une importance croissante sur le plan médical.

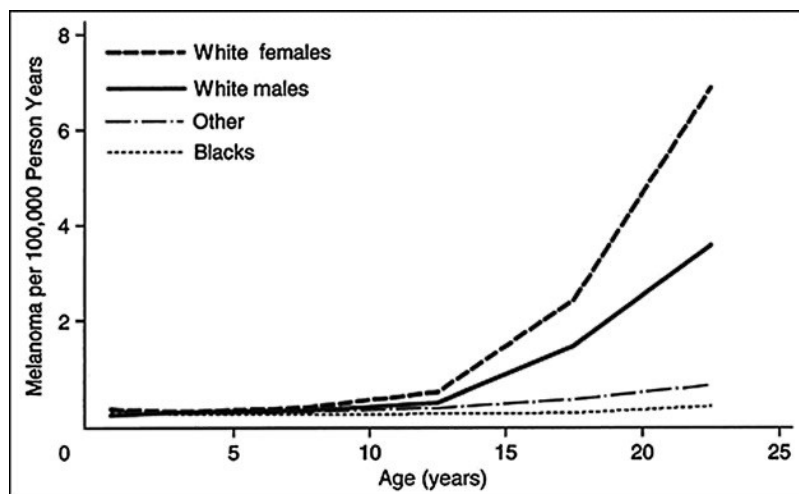
Le mélanome est la forme la plus mortelle des cancers de la peau et son incidence est en augmentation dans le monde entier, Il survient presque exclusivement dans les populations blanches, alors que son incidence reste très faible dans les populations d'origine africaine ou asiatique. Des incidences croissantes ont été signalées principalement dans les pays industriels à population blanche, les taux d'incidence les plus élevés étant enregistrés en Australie et dans les États du sud des États-Unis. Les taux d'incidence dans les pays européens sont encore plus faibles mais ont également été multipliés par 3 ou 5 au cours des dernières décennies[11-12-13].

C'est la cinquième tumeur maligne la plus fréquente (après le cancer de la prostate, du sein, du poumon et le cancer colorectal).

Cette maladie pose un problème de santé publique important aux États-Unis, avec une augmentation moyenne de l'incidence de 2,6 % par an entre 1985 et 2008. En 2012, 76 250 nouveaux diagnostics et 9180 décès liés au mélanome aux États-Unis[14-15].

Le mélanome est considéré comme rare dans l'enfance : 2 % de tous les cas surviennent chez des patients âgés de moins de 20 ans, mais seul un petit nombre

d'entre eux se développe chez des enfants prépubères. Les résultats épidémiologiques des registres nord-américains et européens indiquent une incidence de 0,7-0,8 par million d'habitants par an au cours de la première décennie de vie, mais de plus de 10 par million au cours de la seconde[16-17-18]. Bien que le mélanome soit rare chez les enfants et les adolescents, ne représentant que 0,7 % de tous les cas de mélanome et 0,1 % de tous les décès par mélanome enregistrés dans la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Les chiffres absolus restent faibles, mais l'incidence du mélanome a augmenté de 50 % chez les patients âgés de moins de 20 ans au cours d'une période d'étude de 20 ans. L'augmentation la plus importante, de 2 % par an, s'est produite dans la population des adolescents. Une augmentation de 1% par an a également été observée dans le groupe d'âge le plus jeune[14-15].



*Figure 10: Taux d'incidence du mélanome malin chez les enfants et les jeunes adultes stratifiés par âge, sexe et race à partir de la base de données SEER (1973 à 2001).[14]*

Selon la définition épidémiologique de l'initiative coopérative nationale italienne pour les tumeurs pédiatriques rares (le projet TREP (Tumori Rari in Eta Pediatrica) , c'est-à-dire Tumeurs rares à l'âge pédiatrique, qui définit les tumeurs pédiatriques rares comme celles dont l'incidence annuelle est inférieure à 2 cas par million d'habitants, le mélanome doit être considéré comme rare chez les enfants mais pas chez les adolescents. La rareté de cette tumeur rend très difficile la conduite d'essais cliniques utiles sur le mélanome pédiatrique[19-20].

Les raisons de l'augmentation du mélanome chez les enfants et les adolescents ne sont pas claires et sont probablement multifactorielles. L'augmentation de l'incidence ne s'explique probablement pas uniquement par des facteurs génétiques, en particulier dans la population des adolescents et des jeunes adultes. Bien que les nævus mélanocytaires congénitaux sont considérés comme des lésions à haut risque de transformation maligne, la plupart des enfants atteints de mélanome n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie ni de facteurs de risque préalables, y compris les nævus congénitaux et atypiques. L'augmentation de l'incidence observée peut être attribuée à des changements de comportement vis-à-vis du soleil et/ou à des changements géographiques entraînant une exposition accrue aux ultraviolets[21-22].

Il existe des différences importantes chez les jeunes enfants (10 ans) atteints de mélanome par rapport aux adolescents et aux jeunes adultes, qui peuvent refléter une biologie tumorale et/ou des caractéristiques de l'hôte distinctes. Les patients plus jeunes sont plus susceptibles de présenter des nævus congénitaux et, éventuellement, des syndromes prédisposant au cancer. Les données suggèrent que les jeunes enfants atteints de mélanome sont plus susceptibles de présenter des caractéristiques de mauvais pronostic (par exemple, métastases, tumeurs

primaires épaisses, histologie à haut risque, antécédents de cancer...). Malgré cela, la survie semble être similaire chez les adolescents et les jeunes adultes[23]. La distribution anatomique des mélanomes cutanés diffère selon l'âge et le sexe. Les enfants plus jeunes ont significativement plus de mélanomes de la tête et du cou et significativement moins de mélanomes du tronc par rapport aux adolescents et aux jeunes adultes. Les filles de plus de 4 ans ont un pourcentage plus élevé de mélanomes des extrémités inférieures, et les filles de plus de 9 ans ont un pourcentage plus faible de mélanomes de la tête et du cou, par rapport aux garçons.

Le nombre limité de cas identifiés empêche de tirer des conclusions définitives sur le comportement clinique et épidémiologique du mélanome chez l'enfant, mais il convient d'ajouter que le mélanome pédiatrique présente quelques spécificités ; il peut avoir un aspect clinique particulier, différent des traits les plus typiques observés dans les formes adultes ; lésions nodulaires ou lésions pédunculées simulant parfois un granulome pyogénique , des formes achromiques (blanche, rose, rouge) [24-25].

### **3-RAPPEL HISTOLOGIQUE :**

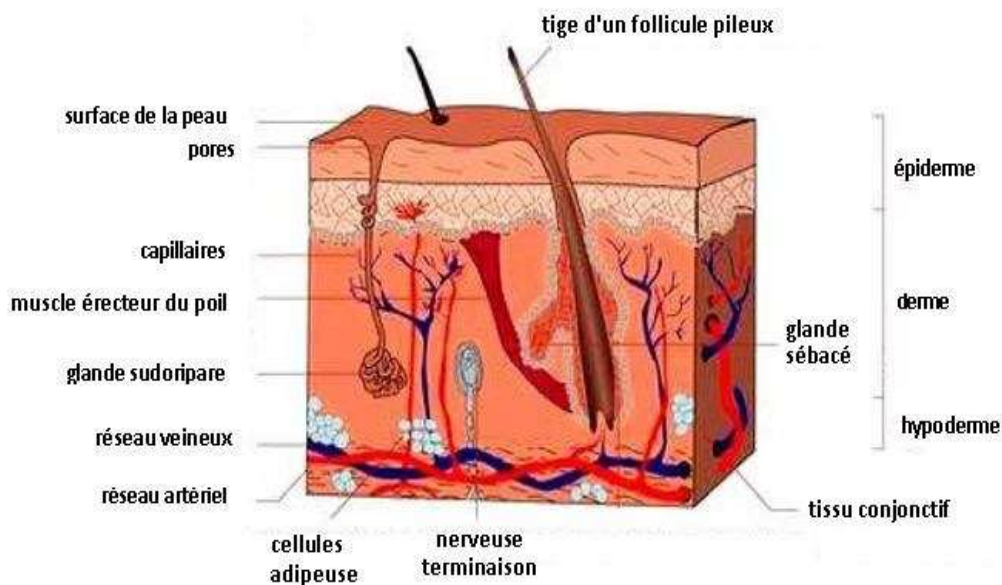
La peau est le plus grand organe du corps, représentant environ 15 % du poids total du corps. Elle assure de nombreuses fonctions vitales, notamment la protection contre les agressions physiques, chimiques et biologiques externes, ainsi que la prévention de la perte hydrique excessive et un rôle dans la thermorégulation.

Le système tégumentaire est formé par la peau et ses structures dérivées. La peau est composée de trois couches : l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané (ou hypoderme).

Le niveau le plus externe, l'épiderme, est constitué d'une constellation spécifique de cellules appelées kératinocytes, qui ont pour fonction de synthétiser la kératine, une protéine longue et filiforme ayant un rôle protecteur.

La couche intermédiaire, le derme, est essentiellement constituée d'une protéine fibrillaire, le collagène. Le derme repose sur le tissu sous-cutané, ou pannicule, qui contient de petits lobes de cellules graisseuses appelées lipocytes.

L'épaisseur de ces couches varie considérablement en fonction de la localisation géographique de l'anatomie du corps. La paupière, par exemple, possède la couche la plus fine de l'épiderme, mesurant moins de 0,1 mm, alors que la paume des mains et la plante des pieds possèdent la couche épidermique la plus épaisse, mesurant environ 1,5mm. Le derme est le plus épais sur le dos, où il est 30 à 40 fois plus épais que l'épiderme sus-jacent[26-27].



*Figure 11: Illustration schématique de la peau et des structures qui la composent.*

## **A- L'Épiderme :**

L'épiderme est la couche la plus externe de la peau. Il est responsable de la couleur, de la texture et de l'hydratation de la peau. L'épaisseur de l'épiderme est relativement constante dans toute la région de la tête et du cou.

L'épiderme est principalement composé de feuillets de kératinocytes mais contient également des cellules non épithéliales, notamment des cellules de Langerhans dendritiques présentatrices d'antigènes (CPA) ainsi que des mélanocytes et des cellules de Merkel. L'épiderme est nourri par la diffusion de fluides intercellulaires provenant de la vascularisation dermique .

### *1- Les kératinocytes :*

La couche la plus profonde de l'épiderme est le **stratum basale**, ou couche basale. Elle est composée de cellules souches appelées cellules basales. Ces cellules se divisent pour former des kératinocytes, qui commencent alors à migrer vers la surface.

La couche suivante est la couche épineuse ou **stratum spinosum**. Les kératinocytes de cette couche forment des attaches intercellulaires via des canaux protéiques appelés desmosomes.

Les kératinocytes migrent ensuite vers la couche granuleuse ou **stratum granulosum**, ainsi nommée en raison des granules de kératohyaline visibles.

Les cellules de la couche granuleuse perdent progressivement leurs organites et deviennent plus compactes. Elles forment la couche épidermique la plus externe, le **stratum corneum**. Ici, la kératinisation est terminée.

Les kératinocytes s'attachent les uns aux autres par l'intermédiaire des desmosomes selon un modèle de brique et sont entourés de lipides ; Cette

construction est responsable de la fonction de la peau en tant que barrière protectrice et de contrôle de l'humidité[28-29].

## *2- Les mélanocytes :*

### *a- Localisation des mélanocytes :*

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques, synthétisant des pigments, retrouvées dans la peau (épiderme et derme), l'œil et l'oreille interne. Ils sont confinée dans la peau de manière pré dominante à la couche basale. Se ramifiant dans des couches plus superficielles (supra basale), les extensions du mélanocyte entrent en contact avec les kératinocytes mais ne forment pas de jonctions cellulaires. Chaque mélanocyte communique avec 30 à 40 kératinocytes[30].

### *b- Fonctions des mélanocytes :*

Leur principale fonction est de produire de la mélanine, un pigment qui protège les noyaux cellulaires des lésions provoquées par les rayons UV. Des vésicules contenant de la mélanine, appelées mélanosomes, sont sécrétées par les processus dendritiques des mélanocytes et absorbées par les kératinocytes adjacents. Le pigment de mélanine est ensuite réparti sur les noyaux afin de maximiser la protection de l'ADN. Les variations de couleur de la peau ne sont pas dues au nombre de mélanocytes mais plutôt à leur niveau d'activité et au volume de production de mélanine[29].

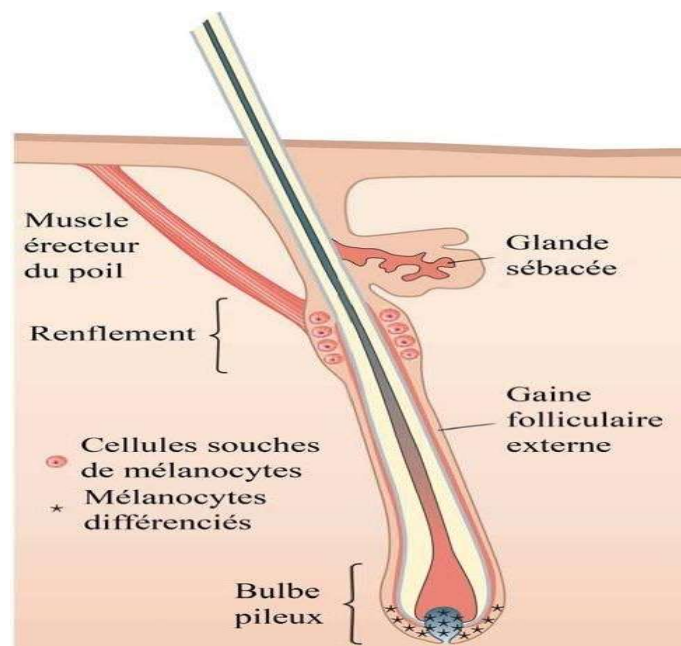
Une exposition accrue à la lumière ultraviolette stimule une augmentation de la mélanogénèse et une augmentation correspondante du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes, où les mélanosomes s'agrègent vers le côté superficiel du noyau. Cette réponse, qui entraîne le bronzage de la peau, augmente la capacité

de la cellule à absorber la lumière et donc à protéger les informations génétiques du noyau contre les rayonnements nocifs[31].

### *c- Régénération physiologique des mélanocytes :*

Comme le système hématopoïétique, la peau est en constante régénération physiologique : des millions de nouvelles cellules épidermiques, cheveux et poils sont générés avec la même pigmentation que précédemment grâce aux mélanocytes.

Il a été découvert que le réservoir de cellules souches mélanocytaires se trouve dans la zone de renflement des follicules pileux, qui contient des cellules pluripotentes morphologiquement indifférenciées qui se transforment en mélanoblastes et migrent vers les cheveux et l'épiderme, où elles se différencient en mélanocytes matures[34-35].



*Figure 12: Illustration représentant un bulbe pileux.*

Les cellules souches de mélanocyte se situent au niveau du renflement de chaque follicule pileux (ronds rouges). Elles ont la capacité de se différencier un grand nombre de fois. A chaque nouveau cycle du follicule pileux, elles migrent vers la partie basale du follicule pour devenir des mélanocytes différenciés.

### *3- Les cellules de Langerhans :*

Dérivées de la moelle osseuse, ces cellules migrent vers une position supra basale dans l'épiderme au début du développement embryonnaire et continuent à circuler et à repeupler l'épiderme tout au long de la vie[30].

Les cellules de Langerhans sont des cellules de traitement et de présentation des antigènes que l'on trouve dans le stratum spinosum, le stratum granulosum et la couche basale. On les trouve dans d'autres épithéliums pavimenteux en plus de l'épiderme, notamment dans la cavité buccale, l'œsophage et le vagin, ainsi que dans les organes lymphoïdes.

Ils ont des processus dendritiques similaires à ceux des mélanocytes. Le nombre de cellules de Langerhans diminue avec l'exposition aux rayons UV, et la diminution de l'activité immunologique de la peau qui en résulte peut créer un environnement plus permissif pour le développement de tumeurs cutanées[36].

### *4- Les cellules de Merkel :*

Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs de type I, issues des cellules de la crête neurale, de forme ovale, situés dans des sites de haute sensibilité tactile et attachés aux kératinocytes basaux par des jonctions desmosomales. Les cellules de Merkel se trouvent dans les doigts, les lèvres, les régions de la cavité buccale et la gaine de la racine externe du follicule pileux et sont assemblées en structures spécialisées appelées disques tactiles ou dômes tactiles, qui facilitent très probablement les sensations fines[29-37].

## **B- Le derme :**

Le derme se situe entre l'épiderme et le tissu sous-cutané et est responsable de la variation régionale de l'épaisseur de la peau. Il est composé principalement de collagène, mais contient également de l'élastine, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes sudoripares.

Le principal type de cellule dermique est le fibroblaste, qui produit du collagène, de l'élastine et d'autres protéines.

Le derme se divise en deux parties : le derme papillaire et le derme réticulaire. Le derme papillaire est situé sous la jonction dermo-épidermique et contient un mélange lâche de fibrocytes, de collagène et de vaisseaux sanguins. En dessous se trouve le derme réticulaire, beaucoup plus épais. Il contient moins de fibrocytes mais un ensemble plus dense de collagène[38].

## **C- L'hypoderme :**

Le tissu sous-cutané, ou hypoderme, est le tissu qui relie la peau aux tissus plus profonds tels que les muscles et les os. Il contient la graisse sous-cutanée, le fascia superficiel, les vaisseaux sanguins perforants et les nerfs[29].

Considéré comme un organe endocrinien, le tissu sous-cutané assure la flottabilité du corps et fonctionne comme un réservoir d'énergie, et protège également les organes des blessures.

De part son exposition permanente à l'environnement, la peau est l'organe le plus touché par les cancers : un cancer diagnostiqué sur trois est un cancer de la peau.

#### **4-MÉLANOGENÈSE :**

La mélanine est un pigment foncé de structure incertaine, très répandu à l'état naturel, que l'on retrouve chez les plantes et les animaux et qui remplit une multitude de fonctions diverses ayant une importance évolutive. Chez les humains (et chez les invertébrés en général), la biosynthèse de la mélanine implique une voie métabolique complexe appelée mélanogenèse.

Cependant, l'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique. L'acquisition d'une pigmentation suffisante et homogène est donc un processus complexe, qui n'est possible que si la mélanocytogenèse (développement embryonnaire du système pigmentaire) s'est déroulée correctement et que l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de pigmentation (mélanogenèse, biogenèse et transport des mélanosomes, et finalement transfert des mélanosomes aux kératinocytes) est fonctionnel.

La pigmentation mélanique est génétiquement pré-déterminée. Cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de sa stimulation ou de son inhibition.

#### **A- Développement embryonnaire du lignage mélanocytaire :**

##### **Mélanocytogenèse :**

##### ***1-Origine de la lignée mélanocytaire : la crête neurale :***

Les mélanocytes cutanés proviennent de cellules progénitrices de la crête neurale (CCN) qui migrent jusqu'à la peau lors des premières étapes du développement embryonnaire. Les cellules de la crête neurale sont pluripotentes, pouvant se différencier en neurones et cellules gliales ou en mélanocytes. La régulation de

cette différenciation en mélanocytes est sous le contrôle de nombreuses protéines (facteurs de transcription Pax3 (paired box gene 3), Sox10 (sex-determining region Y-box 10) et MITF(microphthalmia-associated factor)). Les cellules neurogéniques migrent ventralement le long du tube neural jusqu'aux sites où elles formeront des ganglions. Le lignage mélanocytaire est établi à partir d'un nombre restreint de cellules de la crête neurale appelées « mélanoblastes fondateurs » qui migreront dorso-latéralement entre les somites et l'ectoderme .

### *2-Migration des mélanoblastes :*

Un mélanoblaste est une cellule non pigmentée promise à devenir un mélanocyte. Si une condition extérieure l'en empêche, il peut se différencier en un autre dérivé des cellules de la crête neurale.

La migration des mélanoblastes a été étudiée chez plusieurs espèces. De façon générale, les mélanoblastes précurseurs émergent au niveau des bords latéraux de la plaque neurale lors de la fermeture du tube neural. Ils prolifèrent et migrent dorso-latéralement entre les somites vers la périphérie de l'embryon au niveau troncal. Envahissant ensuite le derme, les follicules pileux, le tractus uvéal et la rétine ,et migrent ensuite vers l'épiderme à partir de la 8eme semaine pour devenir des mélanocytes ; l'échec de la migration est responsable de naevus congénital et de mélanose dermique. A la naissance, les mélanocytes sont entièrement fonctionnels[32-33-34].

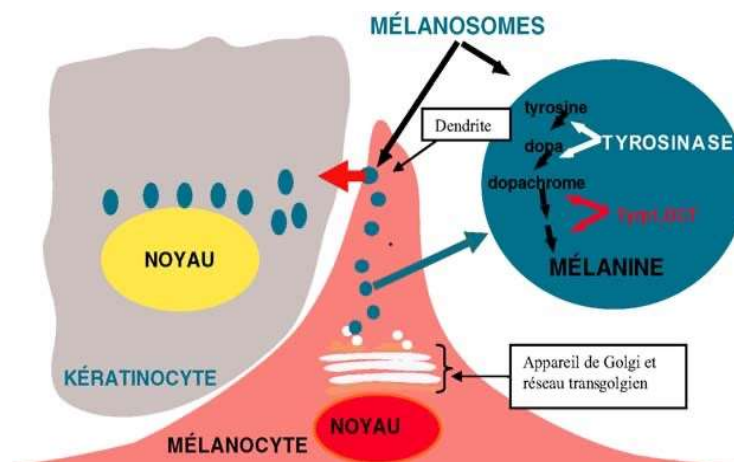
## **B- Les Mélanines:**

### *1-Biosynthèse :*

La fonction principale des mélanocytes différenciés est la synthèse des mélanines ou mélanogénèse. Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans

des organites spécialisés appelés les ‘mélanosomes’. Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP1 (tyrosinase-related protein) et la TRP2. Bien que ces enzymes possèdent des homologues de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes[39].

La biosynthèse de la mélanine commence par l'oxydation de la tyrosine en une orthoquinone, la dopaquinone, suivie d'une série d'étapes divergentes qui donnent naissance soit à un pigment principalement indolique ; l'eumélanine impliquant les enzymes TRP1 et TRP2 [l'eumélanogénèse], soit l'incorporation de dérivés soufrés donnant naissance à un pigment étroitement apparenté contenant des sous-unités de benzothiazine ; la phaeomélanine [la phaeomélanogénèse][40].



*Figure 13: Illustration schématique montrant le processus de biosynthèse ; du mélanocyte au kératinocyte.*

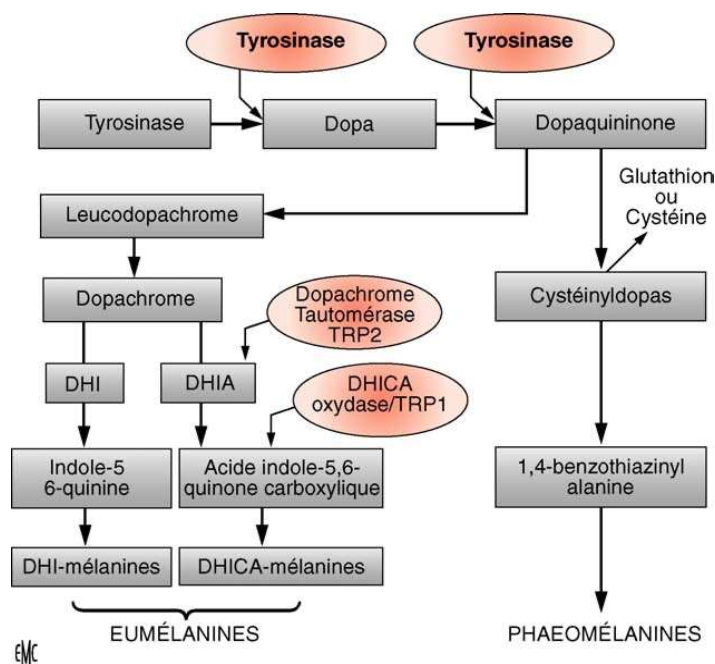
Les pigments mélaniques sont synthétisés et transportés dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes. Une fois à l'extrémité des dendrites, ils sont finalement transférés aux kératinocytes adjacents pour jouer leur rôle physiologique.

## 2-Types de mélanines :

Les mélanines produites sont de deux types: les eumélanines et les phaéomélanines. En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phaéomélanines en proportions différentes.

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, à haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants. Formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée.

Les phaéomélanines sont de couleur jaune orangé, elles sont solubles dans les bases. Elles contiennent de l'azote et du soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas[41].



**Figure 14: Voie de synthèse des mélanines. Dopa : dihydroxy-phénylalanine; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique; TRP : tyrosinase-related protein.**

### *3-Rôles :*

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanines augmente et leur transfert kératinocytaire est accéléré. Leur production constitue une réponse adaptative du corps à des expositions prolongées au soleil. Ainsi, après stimulation par les rayons UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage ; le mécanisme naturel le plus important de la photoprotection. Il absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée.

Malgré les processus d'absorption, environ 15 % des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50 % des UVA atteignent le derme. Les UVB induisent la formation de dimères dans les chaînes d'ADN, entraînant ainsi des défauts métaboliques (vieillessement), la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication anarchique (cancers).

On sait aujourd'hui que les UVA jouent un rôle au moins aussi important que les UVB dans ces phénomènes, notamment par la production de radicaux libres. Les mélanines constituent un filtre pour les rayonnements visibles et UV. Lors d'une irradiation, les mélanosomes se rassemblent au-dessus du noyau (phénomène de capping) protégeant ainsi le matériel génétique des kératinocytes. Les eumélanines ont un pouvoir photo-protecteur environ 1 000 fois plus que celui des phaeomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des UV[39].

## **C- Régulation de la mélanogenèse :**

### ***1- Rayons ultraviolets (UV) :***

Dans les conditions physiologiques, la mélanogenèse est principalement stimulée par le rayonnement UVA et UVB du spectre solaire. Les UV qui pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement en stimulant la production d'agents mélanogéniques par les kératinocytes.

Cette action coordonnée aboutit aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la croissance des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

#### **a-Effets directs des ultraviolets :**

Les UVB induisent de nombreuses lésions dans l'ADN, parmi lesquelles la formation de dimères de pyrimidine. Ces agents chimiques qui induisent des lésions de l'ADN sont capables de stimuler la mélanogenèse.

De plus, l'addition de dimères de thymine qui sont généralement excisés par des enzymes de réparation entraîne une augmentation de la synthèse de mélanines. Ceci suggère que l'excision de ces agents chimiques est un événement essentiel dans la régulation de la mélanogenèse photo-induite[42].

#### **b-Effets indirects des ultraviolets :**

##### ***b-1- Peptides pro-opiomélanocortiques (POMC) :***

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l'αMSH et l'ACTH sont les plus puissants activateurs de la mélanogenèse. L'αMSH et l'ACTH sont des hormones polypeptides générées par le clivage d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la pro-opiomélanocortine (POMC).

Les effets de l'αMSH et l'ACTH sont initiés par liaison de l'hormone à un récepteur de type sept domaines transmembranaires localisés à la surface des

mélanocytes. Le récepteur est couplé à une protéine G qui active l'adénylatecyclase et augmente la concentration intracellulaire en AMPc. De nombreuses données obtenues *in vitro* ont illustré le rôle crucial de l'AMPc dans la régulation de la mélanogénèse.

*In vitro*, l'addition d'aMSH et d'ACTH sur des mélanocytes en culture entraîne une stimulation importante de l'activité de la tyrosinase et de la synthèse des eumélanines. Dans certains cas, les peptides POMC ont également été décrits pour stimuler la croissance des mélanocytes. Récemment, il a été montré que l'aMSH par l'intermédiaire de l'AMPc intervenait également dans la régulation du transport des mélanosomes. L'AMPc induit une accumulation rapide des mélanosomes à l'extrémité des dendrites. Ces mécanismes pourraient être impliqués dans les phénomènes de réponse rapide aux UV[43-44-45].

*b-2- Monoxyde d'azote (NO) :*

Le NO est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO-synthases à partir de l'arginine. Le NO est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la réponse immunitaire, l'inflammation et la vasodilatation.

Dans l'épiderme, les UV activent une NO-synthase de type neuronal et augmentent la production de NO qui semble être impliqué dans l'apparition des érythèmes cutanés et également dans la transmission du signal mélanogénique des UV. Le NO qui est produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimule la mélanogénèse des mélanocytes en culture. D'autre part, cette stimulation, peut être bloquée par des inhibiteurs de NO-synthase.

Les effets du NO sont dus à l'activation d'une guanylate cyclase soluble mélanocytaire, entraînant une augmentation de la production d'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPC) par les mélanocytes. En effet, la

mélanogénèse est stimulée par un analogue du GMPc, et les effets des UV et du NO sont bloqués par un inhibiteur de la guanylate cyclase[39-46].

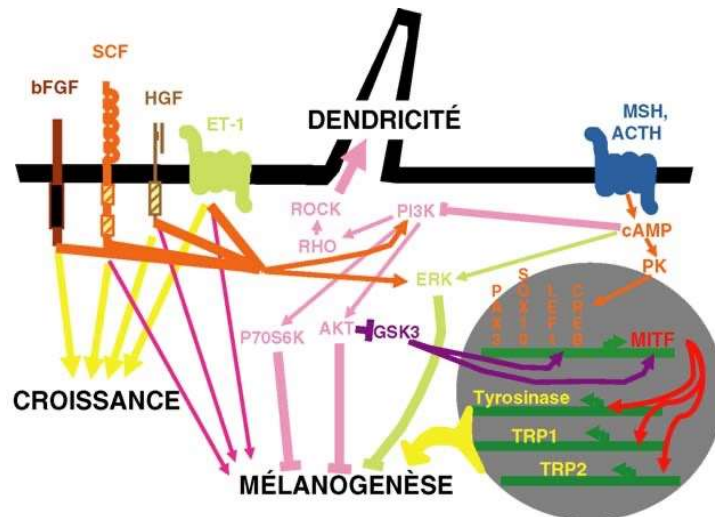
### *2- Facteurs de croissance :*

Certains facteurs de croissance, tels que le basic fibroblast growth factor (bFGF), le stem cell growth factor (SCF), l'hépatocyte growth factor (HGF) et l'endothéline-1 (ET1) présents dans la circulation ou secrétés par les kératinocytes, stimulent fortement la croissance mélanocytaire et induisent des effets divers sur l'activité mélanogénique des mélanocytes[47].

### *3- Action des fibroblastes dans la mélanocytogénèse et la mélanogénèse :*

Une étude comparative des fibroblastes des zones palmoplantaires et des fibroblastes du reste du corps a montré que les fibroblastes palmoplantaires exprimaient de forts taux de dickkopf 1 (DKK1) qui est un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt (WNT1 augmente le nombre de mélanocytes produits à partir de mélanoblastes, WNT3A favorise la différenciation des cellules de la crête neurale en mélanocytes et peut également agir sur les mélanoblastes pour maintenir l'expression de MITF et favoriser leur différenciation en mélanocytes). Les autres fibroblastes exprimaient majoritairement DKK3.

Ces résultats montrent l'implication des fibroblastes dans la mélanogénèse et suggèrent une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes[47-48].



*Figure 15: Signalisation intracellulaire. La mélanogénèse est contrôlée de façon très fine par un réseau complexe de régulations positives et négatives.*

Le schéma ci-dessus représente de façon simplifiée les principales interactions connues. MITF : Microphthalmia-associated transcription factor ; TRP : tyrosinase-related protein ; FGF : fibroblast growth factor ; SCF : stem cell factor ; HGF : hepatocyte growth factor ; ET: endothéline ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; aMSH : a-melanocyte stimulating hormone ; ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; PK : protéine kinase ; AMPc : acide adénosine monophosphorique cyclique.

## 5-PHYSIOPATHOLOGIE :

### **A- Le mélanome : une conséquence de la perturbation homéostatique :**

Les cellules mélanocytaires vivent en équilibre dynamique et harmonique avec leur microenvironnement. Un réseau complexe d'interactions assure un état d'homéostasie à la fois pendant le développement et dans des conditions physiques normales à l'âge adulte.

Comme nous l'avons vu précédemment, le microenvironnement des mélanocytes comprend des voisins cellulaires tels que les kératinocytes, les fibroblastes, les

cellules endothéliales et immunitaires, ainsi que les composants d'une MEC complexe. En particulier, les mélanocytes et les kératinocytes (ce que l'on appelle l'unité mélanine) sont intimement associés les uns aux autres dans la couche basale de l'épiderme de la peau humaine. Chaque mélanocyte entre en contact avec des dizaines de kératinocytes et leur envoie des mélanosomes contenant du pigment, un processus qui peut être considérablement modifié par l'exposition aux rayons UV. Les kératinocytes régulent la croissance et le comportement des mélanocytes par l'activité de molécules d'adhésion cellule-cellule et de facteurs de croissance paracrines.

L'initiation et la progression du mélanome marquent une perturbation significative de cette homéostasie, impliquant des changements clés dans le génome et l'épigénome des mélanocytes, ainsi que dans la façon dont ces mélanocytes se développent, survivent et interagissent avec leur microenvironnement. En outre, il est clair que l'exposition aux UV, connue pour déclencher la genèse du mélanome, est un puissant perturbateur homéostatique.[49,50,51]

### **B-Du mélanocyte au mélanome : un processus en plusieurs étapes :**

Il y a plus de 20 ans, Clark et al ont conçu un modèle pour le développement par étapes du mélanome à partir de mélanocytes normaux, basé sur des caractéristiques cliniques et histopathologiques. Selon ce modèle, la progression du mélanome comprend les étapes suivantes :

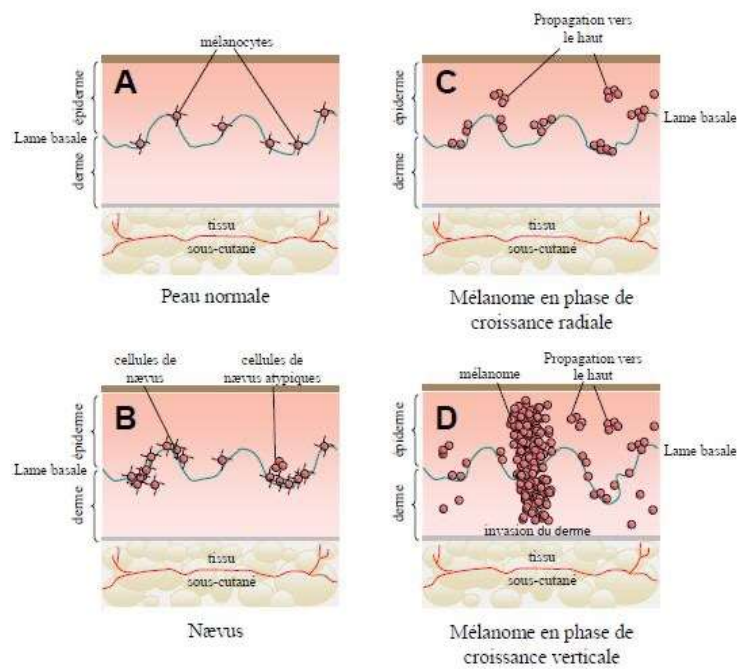
1-Nævus communs acquis (ou bénins) et congénitaux, qui consistent en des nids de mélanocytes cytologiquement normaux, qui sont dans un état de sénescence.

2-Nævus dysplasiques caractérisés par des aspects structurellement et architecturalement atypiques et constituant un facteur de risque de mélanome.

3-Phase de croissance radiale (RGP) ou mélanome malin micro-invasif caractérisé par une prolifération intra-épidermique et un « propagation pagétoïde ».

4-Phase de croissance verticale (VGP) ou mélanome malin invasif associé à la capacité de pénétrer à travers la membrane basale dans le derme sous-jacent et de former des métastases, et à un pronostic nettement moins favorable.

5-Mélanome métastatique, qui s'est propagé à d'autres zones de la peau et à d'autres sites plus éloignés.



**Figure 16: Représentation schématique de la transformation maligne des mélanocytes en mélanome.**

Toutefois, cette séquence de progression ne peut être documentée histologiquement que dans environ un tiers des cas de mélanome, et le mélanome malin peut également apparaître en l'absence de lésions pathologiques progénitrices visuellement évidentes.

Comment cette maladie agressive et souvent mortelle se développe-t-elle à partir des mélanocytes ?

Qu'est-ce qui ne va pas ?

Sur la base d'analyses cytogénétiques approfondies de diverses lésions mélanocytaires, confirmées ultérieurement par des analyses génomiques à haute résolution (par exemple, hybridation génomique comparative [CGH]), le degré d'altérations génétiques détectables augmente de façon assez spectaculaire au fur et à mesure que l'on passe du naevus au mélanome primaire et au mélanome métastatique. Il existe peu de changements cohérents associés à chacun de ces stades, mais des années d'analyses de ce type ont permis d'identifier un certain nombre de gènes et de voies qui se sont avérés essentiels au développement du mélanome et ont fourni des indications importantes sur le processus de transformation. Alors que de nombreux rapports démontrent des changements dans l'expression des gènes dans le mélanome ; nous présentons certains des principaux résultats obtenus grâce à des études cytogénétiques classiques approfondies et à des analyses pangénomiques des altérations chromosomiques non aléatoires dans les mélanomes.[52,53,54,55,56,57,58,59]

### **C-Dérèglement de l'expression des gènes des mélanocytes :**

L'établissement du profil d'expression génétique à l'aide de plusieurs technologies a permis l'analyse simultanée de l'ensemble du génome du mélanome. Des études ont identifié de multiples changements significatifs au niveau de l'expression génétique lors de la transformation des mélanocytes en cellules de mélanome, puis en mélanomes métastatiques. En outre, il a été démontré que l'exposition aux UV induit des altérations significatives des profils d'expression génétique des mélanocytes.

Plusieurs mécanismes contribuent sans aucun doute aux changements globaux de l'expression observés. Tout d'abord, l'expression ou l'activité de nombreux facteurs de transcription importants peut être modifiée dans le mélanome, notamment MITF, LEF1/ $\beta$ -caténine, TBX2, MYC, PAX3, SOX10 et SLUG.

Il a été démontré qu'un autre régulateur transcriptionnel intéressant; l'inhibiteur de différenciation (ID1), réprime la transcription de p16INK4A et retarde la sénescence des mélanocytes et pourrait jouer un rôle précoce dans la genèse du mélanome. Ces facteurs contribuent non seulement à réguler l'expression d'une pléthore de cibles critiques en aval, mais peuvent également s'influencer en termes d'expression et d'activité, démontrant ainsi la complexité de ce réseau de régulation.

En outre, la modification de la chromatine est un autre niveau de régulation des gènes qui joue un rôle majeur dans le développement des tumeurs, y compris le mélanome. Les modifications épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN et de nombreuses modifications covalentes des histones, notamment la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation. Dans le mélanome, il a été constaté que la méthylation des promoteurs supprime l'expression de gènes tels que CDKN2A, PTEN, RASSF1A, MGMT, DAPK, RARB2 et APC.

Enfin, une catégorie relativement nouvelle de puissants régulateurs de gènes est celle des microARN (miRNA), dont il a été démontré qu'ils participent à la tumoro-genèse, y compris aux métastases. Les miRNA sont de courtes molécules d'ARN d'environ 22 nucléotides de long et constituent la classe d'ARN non codants la plus exprimée dans les cellules eucaryotes. Leur principale fonction de régulation des gènes consiste à réduire/dégrader les ARNm, et un seul miARN peut potentiellement réguler plusieurs ARNm cibles simultanément.

Par conséquent, les miARN peuvent avoir des effets oncogènes ou suppresseurs de tumeurs selon les types de gènes qu'ils régissent. Les miARN ont été largement étudiés dans les cellules de mélanome et les échantillons cliniques, et la dérégulation d'un nombre relativement important de miARN spécifiques au mélanome a été identifiée, avec des effets régulateurs sur l'expression des gènes affectant une variété de voies.

Les études de séquençage de nouvelle génération ont identifié une autre catégorie d'ARN régulateurs appelés longs ARN non codants (lncRNA), qui sont définis comme des transcrits d'une longueur >200 nucléotides. Plusieurs lncRNA ont été caractérisés pour jouer des rôles clés dans la prolifération, la survie, la migration et la stabilité du génome des cellules, et leur expression aberrante est associée à de nombreux types de cancer, y compris le mélanome. Enfin, les altérations génétiques et épigénétiques peuvent coopérer pour perturber l'homéostasie normale lorsque les mélanocytes évoluent vers la malignité.[60,61,62,63,64,65]

#### **D-Facteurs de risque :**

##### ***1-Antécédents familiaux/mélanome familial :***

Des antécédents familiaux chez un parent du premier degré constituent un facteur prédictif important et sont associés à un risque 4 fois plus élevé de mélanome dans l'enfance.

Cette association est plus forte que celle rapportée à l'âge adulte, reflétant probablement une apparition plus précoce de la maladie chez les patients ayant une prédisposition génétique.

Cependant, des mutations germinales du gène CDKN2A ont été identifiées dans une très faible proportion (1,4 %) de patients présentant un mélanome infantile isolé.

Le gène CDKN2A code pour p16INK4A, un inhibiteur de la kinase 4 cycline-dépendante (CDK4). Les mutations germinales du CDKN2A confèrent une susceptibilité au mélanome et sont observées chez plus de 10 % des patients ayant de forts antécédents familiaux et chez 15 % des patients présentant des mélanomes primaires multiples. Des mutations inactivatrices dans le gène cible de p16INK4A, CDK4, n'ont été que rarement rapportées chez des patients atteints de mélanome familial. La rareté relative des mutations de CDKN2A chez les enfants atteints de mélanome suggère que d'autres facteurs environnementaux et génétiques peuvent être responsables du développement de la maladie dans ce groupe d'âge.[66,67,68,69]

### *2-Xéroderma pigmentosum :*

Le xéroderma pigmentosum (XP) est une maladie héréditaire rare à caractère autosomique récessif. Il est causé par un mécanisme défectueux de réparation par excision du nucléotide pour les dommages à l'ADN induits par les UV. La maladie entraîne une sensibilité cutanée accrue à la lumière, un vieillissement et le développement de tumeurs cutanées malignes liées au soleil pendant l'enfance. Des anomalies neurologiques associées sont observées chez environ 20 % des patients.

Parmi les affections cutanées malignes, le carcinome spinocellulaire et le carcinome basocellulaire sont les plus fréquents, se développant à un âge médian de 8 ans. Le mélanome se développe chez environ 5 % des patients, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 17-18 ans. Les zones exposées au soleil sont le plus souvent touchées avec une forte prédilection pour la région de la tête et du cou. En raison de la rareté du XP, il s'agit d'un facteur de risque peu fréquent.[70]

### *3-Sensibilité et Exposition au soleil :*

Les caractéristiques phénotypiques associées à la sensibilité au soleil sont parmi les facteurs les plus fortement associés au développement du mélanome dans l'enfance, comme l'ont montré de grandes études épidémiologiques.

Ces caractéristiques comprennent la lumière, et en particulier les cheveux roux, les yeux bleus, les fortes taches de rousseur sur le visage, l'incapacité à bronzer et la tendance aux coups de soleil.

L'exposition solaire aiguë intermittente et chronique a été identifiée comme un facteur de risque environnemental important pour le mélanome à l'âge adulte. Bien que cette constatation n'a pas été confirmée pour le mélanome infantile dans une étude épidémiologique australienne, elle s'est avérée être un facteur de risque significatif dans une analyse ultérieure de la base de données SEER.

D'autres arguments en faveur de l'importance étiologique de l'exposition aux UV dans le développement du mélanome de l'enfant proviennent des conclusions selon lesquelles la sensibilité au soleil est fortement associée à un risque 5 fois plus élevé de mélanome chez les enfants d'origine européenne vivant en Australie.[66,67,71]

### *4-Immunosuppression :*

Il existe une association bien établie entre l'immunosuppression et le développement du mélanome cutané, indépendamment du type d'immunosuppression. Le mélanome peut survenir dans le cadre d'immunodéficiences héréditaires, d'une infection par le VIH et, le plus souvent, au cours d'une immunosuppression pour une transplantation d'organe. Le risque global pour les receveurs de greffes d'organes est multiplié par 2 à 4.[72,73]

Le mélanome associé à la post-transplantation présente une prévalence plus élevée chez les enfants, représentant 15 % des tumeurs malignes post-

transplantation, contre seulement 6,2 % à l'âge adulte. Le mélanome associé à l'immunosuppression montre une prédilection pour la peau exposée au soleil de la tête et du cou, et le teint clair, les cheveux et les yeux clairs ainsi que la tendance à avoir des taches de rousseur sont des facteurs de risque.[72,74]

De plus, une augmentation du nombre total de naevus a été observée en association avec une immunosuppression due au VIH ou à une transplantation rénale, ce qui suggère un lien de causalité possible entre l'immunosuppression et le développement de naevus mélanocytaires.[75]

L'apparition de naevus multiples chez le patient immunodéprimé peut être un facteur de risque supplémentaire pour le développement ultérieur d'un mélanome et doit donner lieu à un suivi clinique attentif. La période de latence entre le début de l'immunosuppression et le développement du mélanome varie de plusieurs mois à plusieurs années, avec une médiane de 46 à 102 mois. L'évolution de la maladie a été signalée comme étant plus agressive.

L'arrêt ou la réduction du traitement immunosuppresseur en plus du traitement standard du mélanome s'est avéré bénéfique.[74,76,77]

### *5-Rayonnement :*

Bien que le lien entre l'irradiation et le développement ultérieur d'un mélanome n'ait pas été totalement établi, il a été signalé que le mélanome apparaissait dans le champ d'une radiothérapie antérieure pour des tumeurs malignes pédiatriques primaires.[78]

Une incidence significativement accrue de mélanome a également été identifiée après une irradiation corporelle totale dans le cadre d'une transplantation de moelle osseuse.[79]

### *6-Nævi associés :*

L'existence de multiples nævus mélanocytaires a été identifiée comme un facteur de risque pour le développement du mélanome infantile. Le risque de mélanome augmente de manière significative avec l'augmentation du nombre de nævus de plus de 5 mm de diamètre. Globalement, le nombre total de nævus > 2 mm de diamètre est apparu comme le facteur prédictif le plus fort du risque de mélanome chez l'enfant.[67]

Dans les familles ayant une prédisposition au mélanome, le risque de mélanome infantile était le plus élevé chez les patients présentant des nævus multiples.

Le mélanome peut apparaître sur un naevus préexistant. Il s'agit des naevus communs, ainsi que des naevus dysplasiques, congénitaux ou, rarement, des naevus bleus.[70]

Le mélanome survenant sur un naevus mélanocytaire congénital (NMC) géant se développe généralement au cours de la première décennie de la vie. L'incidence du mélanome et la mortalité associée sont les plus élevées dans les NMC mesurant plus de 40 cm.[80]

L'association possible entre les NMC plus petits et le mélanome est un sujet de débat permanent et n'est pas fermement établie. Le risque de développer un mélanome dans un petit NMC est le plus élevé à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte et entre 50 et 60 ans. Le risque estimé de mélanome au cours de la vie chez les patients ayant un petit NMC est de 0,8 à 4,9 % à 60 ans.[70]

### **6-DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :**

Le diagnostic du mélanome chez l'enfant est un défi en raison de sa rareté et de sa présentation clinique souvent atypique. Il nécessite un indice élevé de suspicion basé sur l'histoire, les résultats cliniques et dermoscopiques, ainsi que sur la

décision de réaliser une biopsie. Le diagnostic définitif dépend de l'évaluation histopathologique.

### **A- Les aspects cliniques :**

Le mélanome pédiatrique englobe un groupe de patients assez hétérogène, comprenant des nouveau-nés, des enfants et des adolescents, avec une variété de présentations cliniques distinctes.

Le mélanome de l'enfant peut être grossièrement subdivisé en deux catégories : les maladies se présentant dans la petite enfance (0-9 ans) et celles se présentant dans la seconde enfance et l'adolescence (10-17 ans). Le début de la puberté est souvent utilisé comme point de repère.

Cependant, plusieurs rapports ont suggéré que le mélanome présente des caractéristiques cliniques différentes et ne se comporte pas de la même manière chez les jeunes et les patients plus âgés. Par conséquent, des aspects spécifiques doivent être pris en compte lors du traitement du mélanome chez les enfants et les adolescents.

#### ***1-Interrogatoire :***

L'anamnèse comprend une évaluation initiale des antécédents familiaux de mélanome, des antécédents personnels de cancer de la peau et/ou d'excision de nævus, de l'exposition au soleil et du phototype.

Les parents doivent être interrogés sur la présence de toute lésion cutanée inquiétante ou changeante. Une histoire de changement est plus souvent obtenue dans les lésions qui s'avèrent être des mélanomes que dans les lésions bénignes.

Un interrogatoire spécifique est souvent nécessaire pour obtenir un historique des lésions symptomatiques, par exemple des démangeaisons, des saignements ou des lésions facilement irritables. Les questions concernant la présence de taches de

naissance et de grains de beauté sur des sites anatomiques inhabituels peuvent souvent inciter le médecin à examiner ces zones de plus près.

De plus, les patients et les parents doivent être interrogés sur les traitements récents (par exemple, les préparations pour l'ablation des verrues) ou les traumatismes, car le mélanome peut avoir été mal diagnostiqué et traité comme une entité bénigne.

### *2-Examen physique :*

L'examen du patient comprend une évaluation complète de la peau avec documentation de toute lésion pigmentée, y compris les surfaces muqueuses et les espaces interdigitaux. Les aires ganglionnaires régionaux adjacents à toute lésion suspecte doivent être soigneusement évalués étant donné l'incidence élevée d'atteinte des ganglions lymphatiques dans le mélanome pédiatrique.

L'examen doit être effectué avec le patient entièrement déshabillé et convenablement drapé pour permettre un examen complet tout en tenant compte des questions de pudeur et de confort de l'enfant. Un éclairage suffisant est nécessaire et peut être facilité par une source lumineuse qui peut être facilement manipulée au cours de l'examen.

Cependant, le signe distinctif du mélanome chez une personne de tout âge est une lésion cutanée nouvelle ou changeante qui ne correspond pas aux autres grains de beauté du patient. La majorité des cas de mélanome cutané chez les enfants et les adolescents se présentent sous la forme de lésions cutanées nouvelles ou changeantes, comme chez les adultes.

Les lésions suspectes doivent être biopsiées en pleine épaisseur pour préserver les informations sur la profondeur de la lésion.[83-84]

### *3-Description clinique :*

#### **a-Chez les Adolescents :**

Les mélanomes des adolescents se situent le plus souvent dans le tronc et dans les extrémités, Comme pour le mélanome de l'adulte, on observe une tendance à la présentation sur le tronc chez les hommes, tandis que chez les femmes, les extrémités inférieures sont plus souvent touchées.

Les caractéristiques classiques ABCDE doivent faire craindre un mélanome : [81-82]

-**A**=Asymétrie,

-**B**=Bordure irrégulière, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante,

-**C**=Plusieurs couleurs ou distribution inégale des couleurs (couleur panachée),

-**D**=Diamètre > 6 mm,

-**E**=Évolution, c'est-à-dire la tendance à changer rapidement au cours des semaines ou des mois.

Cependant, les mélanomes infantiles peuvent souvent être amélanosés, de sorte que toute lésion suspecte, même si elle ne présente pas les caractéristiques classiques, mérite une évaluation plus approfondie.

L'utilisation des critères ABDCE modifiés ainsi que les critères ABCDE traditionnels ont été suggérés pour les mélanomes chez les enfants et les adolescents : [81]

-**A**=Amélanotique,

-**B**= Bosse/saignement,

-**C**= Incolore/couleur uniforme,

-**D**=De novo, tout diamètre,

**-E=Évolution ou changement.**

### **b-Chez l'enfant prépubère :**

Les mélanomes des enfants prépubères se localisent le plus souvent dans les extrémités et dans la région de la tête et du cou.

Le mélanome infantile précoce, pré-pubertaire, comprend le mélanome congénital et le mélanome se présentant au cours de la première année de vie (mélanome de l'enfance). Le mélanome dans ce contexte est extrêmement rare, avec seulement quelques cas documentés dans la littérature.

es symptômes de présentation sont dans la plupart des cas liés à la lésion cutanée primaire et comprennent une taille croissante et importante > 7 mm et/ou une histoire de croissance et de changement récents. Parmi les autres symptômes figurent un changement de couleur, des saignements, une ulcération, une douleur, un prurit ou une lymphadénopathie. L'expérience acquise chez les jeunes patients suggère toutefois que les signes de présentation sont moins spécifiques. Les tumeurs sont souvent en relief mais non pigmentées, et le mélanome n'est que rarement suspecté cliniquement. L'impression clinique est souvent celle d'un granulome pyogénique ou d'un naevus bénin.

Cette présentation clinique plutôt peu spécifique, en plus de la rareté du mélanome dans cette tranche d'âge, peut être en grande partie responsable du retard du diagnostic. On souligne également que les critères cliniques "ABCDE" typiques du mélanome ne peuvent pas être appliqués de manière fiable, et particulièrement chez les jeunes enfants prépubères. Un haut degré de sensibilisation et de suspicion clinique est donc nécessaire dans cette tranche d'âge.[85-86-87].

### **c-Mélanome chez un sujet non blanc :**

Chez les individus non blancs, les mélanomes se présentent souvent dans des sites non exposés au soleil et non conventionnels, comme dans les zones acrales, sous-

unguéales, muqueuses ou dans les ongles. Par exemple, le mélanome plantaire représente environ 60 % des mélanomes des individus noirs, mais son incidence ne serait pas plus élevée que chez les patients non noirs. Ce pourcentage élevé s'explique plutôt par la rareté des mélanomes dans d'autres sites corporels dans cette population de patients. Néanmoins, les noirs seraient souvent confrontés à des retards de diagnostic et à des diagnostics erronés en raison d'une faible suspicion de mélanome, ce qui pourrait expliquer le fait que, dans de nombreux cas, le mélanome a déjà formé des métastases au moment du diagnostic. Étant donné que les patients non blancs constituent une part considérable des patients atteints de mélanomes pédiatriques.[88-89-90-91]

#### **d-Mélanome congénital :**

Le mélanome congénital constitue un très petit sous-ensemble de mélanome infantile dans lequel la malignité est diagnostiquée à la naissance ou pendant la période néonatale. Il se présente dans les contextes distincts suivants :[92]

##### *d-1-Mélanome congénital " de novo " :*

Le mélanome congénital peut se développer de novo in utero et sans naevus associé. Seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature et le pronostic dans ce contexte semble incertain.

##### *d-2-Mélanome congénital par transmission placentaire :*

Le mélanome congénital résultant de la transmission placentaire d'une mère atteinte d'un mélanome métastatique est extrêmement rare.

Il est cependant la tumeur maligne la plus fréquente à affecter secondairement le placenta. Le risque ultérieur pour le fœtus de développer un mélanome a été calculé à 22 % lorsque des métastases placentaires sont identifiées. L'atteinte de plusieurs organes et un taux de mortalité élevé d'environ 40 % dans les 18 mois

suivant le diagnostic constituent l'évolution clinique habituelle des nourrissons atteints d'un mélanome acquis par voie transplacentaire.

*d-3-Mélanome congénital survenant dans un naevus congénital géant :*

Ce scénario clinique montre une prédilection pour la présentation sur le tronc. Il est associé à un taux de mortalité élevé et à un mauvais pronostic.

### **B- Aspects paracliniques :**

Les tentatives d'amélioration de la précision du diagnostic du mélanome ont inclus le développement de techniques non invasives innovantes telles que la dermoscopie, la photographie, les systèmes informatisés d'analyse d'images, la microscopie confocale à balayage laser à réflectance , la spectroscopie d'impédance électrique et les tests moléculaires par patches adhésifs.

Bien que nombre de ces techniques soient très prometteuses, l'examen physique avec une simple inspection visuelle reste la pierre angulaire de la détection précoce du mélanome.

Deux aides bien établies dans le diagnostic visuel du mélanome qui ont fait leur entrée dans la pratique clinique au cours des dernières décennies - la photographie et la dermoscopie - vont maintenant être discutées.

#### *1-Dermoscopie :*

La dermoscopie (ou microscopie par épiluminescence, dermatoscopie, ou microscopie de la surface de la peau) est une technique non invasive qui utilise un instrument portable pour permettre la visualisation des couleurs, des structures et des motifs des lésions cutanées qui sont imperceptibles à l'œil nu, facilitant ainsi le diagnostic clinique des tumeurs mélanocytaires, par exemple.

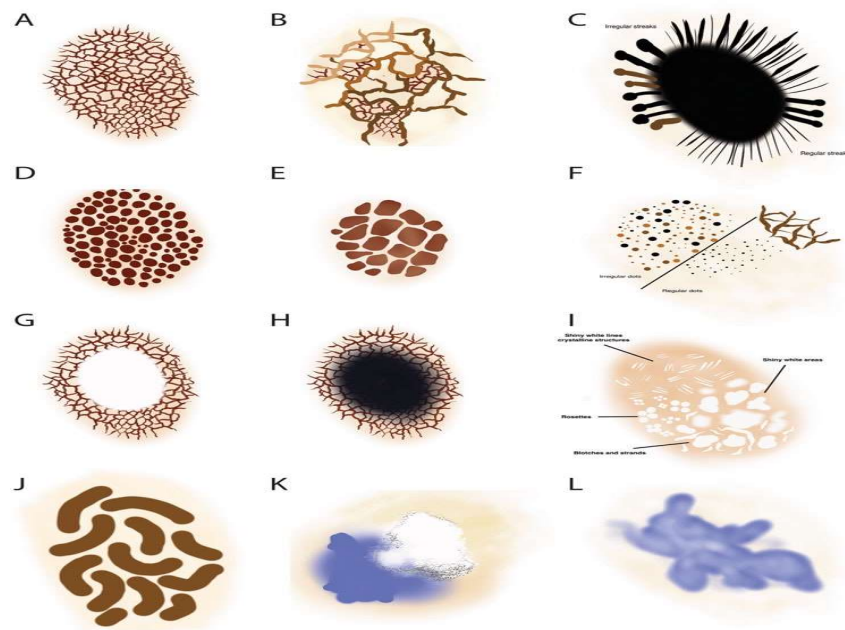
La dermoscopie est un outil courant pour les dermatologues.



*Figure 17: Exemples de dermoscope.*

Trois méta-analyses ont trouvé que la dermoscopie a une précision diagnostique plus élevée pour le mélanome par rapport à l'examen à l'œil nu seul, la plus grande amélioration étant notée au niveau de la sensibilité. D'autres preuves suggèrent que la dermoscopie réduit les biopsies inutiles de lésions cutanées bénignes.[93-94]

Les mélanomes présentent souvent des caractéristiques dermoscopiques qui s'écartent des modèles de nævus bénins bien reconnus, une asymétrie des couleurs, des structures et une architecture dermoscopique désordonnée. La plupart des mélanomes contiennent également au moins une des structures suivantes : réseau atypique, lignes anguleuses, stries, points et/ou globules atypiques, réseau négatif, tache pigmentée décentrée, voile bleu-blanc, dépigmentation cicatricielle, structures vasculaires atypiques, lignes blanches brillantes, ou zone périphérique bronzée sans structure. (figure 20)



**Figure 18: Caractéristiques dermoscopiques locales communes.**

(a) Lignes réticulaires régulières. (b) Lignes réticulaires dont la couleur ou l'épaisseur varie. (c) Stries et pseudopodes. (d) Mottes. (e) Mottes en pavé. (f) Points. (g) Hypopigmentation. (h) Hyperpigmentation. (i) Lignes blanches brillantes et autres structures blanches (j) Réseau négatif. (k) Structures de régression : zone bleue sans structure, zone blanche sans structure ressemblant à une cicatrice, et points gris (poivrage). (L) Voile bleu-blanc.

De nombreuses approches structurées ont été créées pour faciliter la reconnaissance des mélanomes par dermoscopie, notamment la règle ABCD de la dermoscopie-règle de l'EFG, la méthode Menzies, l'algorithme CASH, TADA, et les listes de contrôle en 7 et 3 points.[95-96-97]

*Tableau I: Algorithmes diagnostiques et listes de contrôle pour la dermoscopie.*

<b>Méthodes</b>	<b>Composants</b>	<b>scoring</b>	<b>Formule et interprétation</b>
Liste de contrôle en trois points	1. Asymétrie de la couleur ou de la structure	1	2 ou plus est indicatif d'un mélanome
	2. Lignes réticulaires irrégulières avec des lignes épaissies et des trous irréguliers	1	
	3. Pigmentation bleue ou blanche	1	
ABCD de la dermoscopie- Règle de l'EFG	Asymétrie : sur 0, 1 ou 2 axes, dans les contours, la couleur ou la structure.	0-2	$(A \text{ score} * 1.3) + (B \text{ score} * 0.1) + (C \text{ score} * 0.5) + (D \text{ score} * 0.5) :$ < 4,75 = nævus bénin 4,75- 5,45 = suspicion de mélanome >5,45 = mélanome
	Bordure : coupure abrupte du motif pigmentaire à la périphérie dans les secteurs 0-8.	0-8	
	Couleurs : présence d'un maximum de six couleurs (blanc, rouge, brun clair ou foncé, bleu-gris, noir).	1-6	
	Structures dermoscopiques : présence de lignes réticulaires, de zones sans structure, de lignes ramifiées, de points, ou de mottes.	1-5	
	Pour les mélanomes nodulaires : élevés, fermes et en croissance depuis au moins 1 mois.		

Liste de contrôle révisée en sept points	1. Lignes réticulaires épaisses ou de couleur variable : combinaison de deux ou plusieurs types de réseaux pigmentaires, par exemple de couleurs ou d'épaisseurs de lignes différentes, distribués de manière asymétrique dans la lésion.	1	Plus ou égal à 1 = excision recommandée
	2. Zone bleue sans structure (voile bleu-blanc) : une zone de pigmentation bleue irrégulière et confluyente sans structure avec une zone blanchâtre sus-jacente ressemblant à un film "verre dépoli" ; la pigmentation ne doit pas occuper la totalité de la lésion.	1	
	3. Schéma vasculaire atypique : vaisseaux serpentins ou en pointillés ou zones roses sans structure, non clairement associés à des structures de régression.	1	
	4. Lignes radiales irrégulières (stries) : plus de trois projections brunes ou noires en forme de bulbe ou de doigt, non clairement associées à un réseau pigmentaire et réparties de manière asymétrique autour du bord de la lésion.	1	
	5. Zones irrégulières sans structure (taches) : zones brunes ou grises sans structure réparties de manière asymétrique dans la lésion.	1	
	6. Points/ mottes irréguliers : plus de trois points ou mottes, noirs ou bruns, répartis de façon asymétrique dans la lésion.	1	
	7. Structures de régression : zones blanches sans structure ressemblant à des cicatrices ou points bleus ressemblant à des poivrons. (granules).	1	

Ces méthodes ne s'appliquent qu'après l'évaluation d'une lésion comme étant mélanocytaire.

## *2. Surveillance par photographies dermoscopiques :*

L'imagerie dermoscopique numérique séquentielle permet l'enregistrement et le suivi de lésions individuelles atypiques ou équivoques chez les patients présentant des grains de beauté atypiques ou de nombreux grains de beauté. Chez ces patients, les changements de taille, de couleur ou de structures dermoscopiques peuvent permettre de reconnaître un mélanome précoce avec une réduction significative des biopsies cutanées.

Cette approche peut être particulièrement utile pour surveiller les patients présentant de multiples nævus atypiques qu'il serait peu pratique d'enlever en une seule séance. Le suivi à court et à long terme sont des stratégies différentes qui présentent un avantage clinique dans cette indication.

Il existe plusieurs types de changements qui peuvent être détectés avec l'imagerie dermoscopique numérique séquentielle :

- Le premier est une augmentation ou une diminution de la pigmentation globale de la lésion causée par la variation saisonnière de l'exposition au soleil. Ce type de changement est courant et n'est pas inquiétant.

- Une deuxième catégorie de changement est l'agrandissement des nævus avec des mottes brunes circonférentielles distribuées de façon symétrique à la périphérie de la lésion. Ces lésions sont plus fréquentes chez les personnes de moins de 20 ans et ne sont pas nécessairement des mélanomes, comme en témoigne leur croissance symétrique, mais elles doivent être surveillées de près pour détecter d'autres changements, en particulier chez les adultes.

- Une troisième catégorie de lésions mélanocytaires changeantes est celle des lésions présentant un changement prononcé de l'architecture, des couleurs ou de

la taille à la dermoscopie, en particulier des changements asymétriques. Ces lésions doivent être traitées avec prudence et l'excision doit être envisagée pour exclure un mélanome.[98-99-100]

### *3. Photographies corps entier (PCE) :*

Les photographies ont été utilisées de diverses manières pour faciliter le diagnostic précis du mélanome. Dans leur utilisation la plus simple, les photographies peuvent être utilisées pour documenter l'emplacement d'un site de biopsie afin de réduire la probabilité d'un traitement futur au mauvais endroit.

La photographie en gros plan a été utilisée pour surveiller l'évolution de lésions individuelles. Cela peut être utile lorsque la suspicion de mélanome est faible et/ou que la biopsie est problématique. La photographie du corps entier consiste à obtenir un ensemble de 20 à 50 photographies représentant la totalité de la surface cutanée. [101]

La photographie totale du corps a été utilisée principalement chez les patients présentant un nombre élevé de naevus et/ou de naevus atypiques afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité des examens cutanés pour une population à haut risque qui présente un défi important à l'examen à l'œil nu. Les cliniques qui utilisent la photographie totale du corps ont confirmé qu'un nombre significatif de mélanomes sont reconnus uniquement sur la base des changements notés par rapport aux photographies de base. Les partisans de cette technique affirment également qu'à long terme, la disponibilité des photographies réduit le nombre de biopsies et/ou d'excisions réalisées sur les naevus dysplasiques.[102]

Les photographies numériques ou imprimées sont utilisées lors des auto-examens cutanés de routine des patients et des examens de suivi des médecins pour faciliter l'identification de lésions nouvelles ou changeantes. Les systèmes numériques

permettent également d'acquérir et d'archiver facilement un grand nombre d'images en gros plan qui peuvent faciliter les comparaisons de suivi. [103]

### **C-Aspects histologiques :**

Le diagnostic histologique du mélanome chez l'enfant est difficile à établir comme le démontrent de multiples études rétrospectives dans lesquelles un nombre significatif de mélanomes ont été reclassés après examen en tant que naevus.[104-105] Inversement, il existe également des mélanomes documentés qui ont entraîné des métastases à distance et le décès du patient, et qui présentaient les caractéristiques histologiques d'un naevus de Spitz.[106-107]

Les raisons de ce dilemme diagnostique sont multiples :

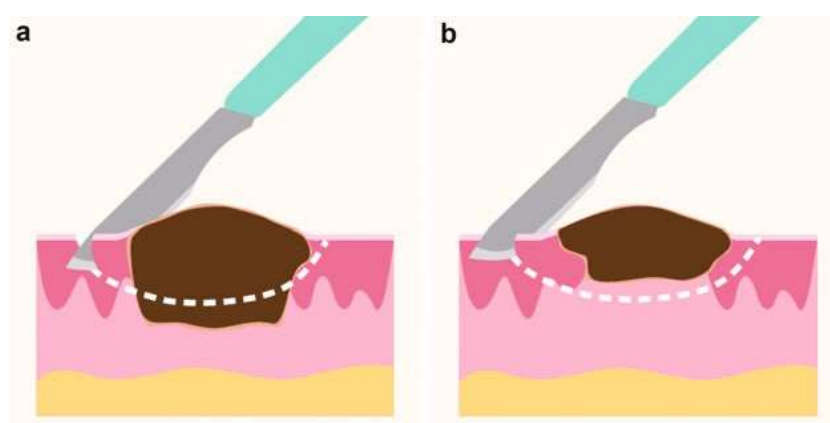
- En raison de la rareté de la maladie, il y a un élément inhérent d'inexpérience parmi les pathologistes dans le diagnostic du mélanome infantile, et seuls quelques uns acquerront une expertise significative de cette entité dans leur pratique.
- Les caractéristiques histologiques du mélanome de l'enfant peuvent être inhabituelles, et souvent ne correspondent pas au spectre du mélanome conventionnel tel qu'il est observé à l'âge adulte. Malheureusement, il n'existe que peu d'études décrivant plus précisément les caractéristiques histologiques du mélanome pédiatrique, et la plupart d'entre elles se réfèrent à un système de classification simple comprenant les sous-types d'extension superficielle, nodulaire ou "non classifié", sans donner plus de détails sur les caractéristiques histologiques.[108-109].
- Les lésions mélanocytaires avec des caractéristiques spitzoïdes posent un défi diagnostique particulier et il y a souvent peu d'accord même entre les experts.

### *1-Biopsie et prélèvements de la lésion :*

Une biopsie doit être effectuée relativement rapidement sur toute lésion cliniquement suspecte de mélanome, car un diagnostic précoce est la clé d'un pronostic favorable. La référence pour le diagnostic du mélanome est l'évaluation histologique d'un spécimen de biopsie de tissu par un dermatologue pathologiste ou un pathologiste expérimenté dans l'interprétation des lésions mélanocytaires.

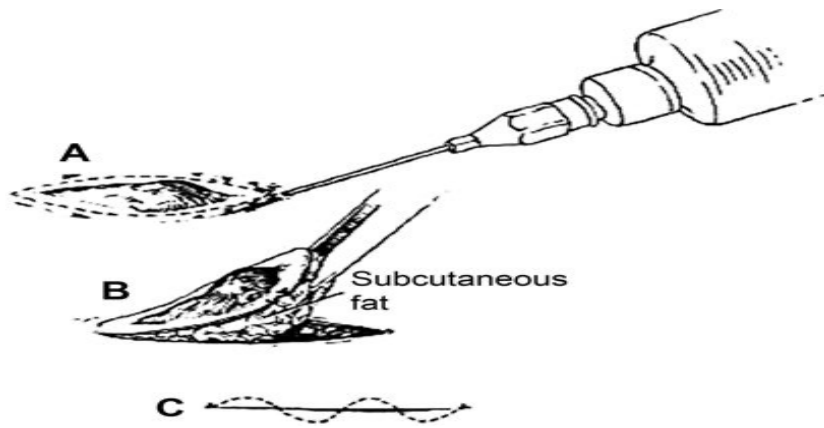
L'objectif principal d'une biopsie est d'obtenir un échantillon de tissu suffisant pour permettre au pathologiste de poser un diagnostic histologique précis et d'évaluer les caractéristiques pronostiques clés de la micro-stadification, en particulier l'épaisseur de la tumeur (Breslow), si la lésion est effectivement un mélanome. Un diagnostic précis facilite la planification thérapeutique avec un traitement approprié et rapide.

Nous illustrons ainsi les considérations importantes à prendre en compte lors de la réalisation d'une biopsie d'une lésion suspecte de mélanome, les techniques de biopsie couramment utilisées et leurs applications pour maximiser la précision de la biopsie dans le diagnostic initial du mélanome :



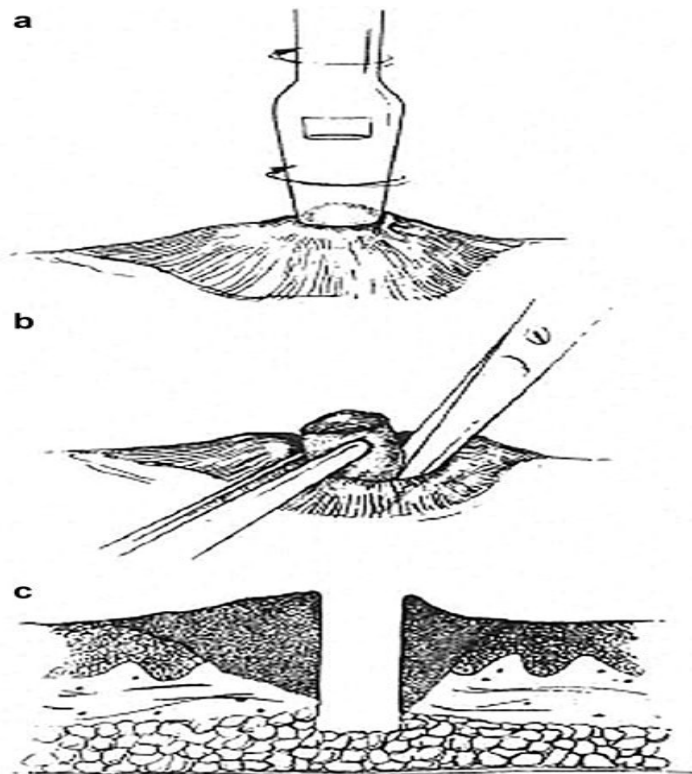
*Figure 19: Considérations lors de l'utilisation de la biopsie de rasage pour une suspicion de mélanome*

- (a) L'épaisseur de la tumeur d'un mélanome ne peut pas être déterminée avec précision lorsque la biopsie de rasage entraîne une section de la marge profonde. Il faut prendre soin de raser sous le plan anticipé de la lésion afin d'éviter de couper la lésion au niveau de sa marge profonde.
- (b) Une biopsie par rasage sous le plan de la lésion permet de déterminer avec précision l'épaisseur de la tumeur.



*Figure 20: Technique de biopsie excisionnelle pour mélanome :*

- (a) La lésion est infiltrée avec un anesthésique local, qui est administré autour mais pas dans la lésion elle-même.
- (b) La lésion entière est excisée, y compris un bord étroit (1-2 mm) de peau d'apparence normale et de graisse sous-cutanée.
- (c) La plaie est fermée par des sutures.



*Figure 21: Technique de biopsie à l'emporte-pièce*

-(a) Après une anesthésie locale, le plus souvent un poinçon chirurgical de 4-6 mm est placé sur la partie désirée de la tumeur et une carotte de tissu est coupé en pressant et en tournant le poinçon à travers la peau.

-(b) La base du spécimen est coupée jusqu'au tissu adipeux, souvent à l'aide de ciseaux.

-(c) Coupe transversale illustrant la profondeur appropriée de la plaie de biopsie. Elle doit s'étendre jusqu'au tissu adipeux sous-cutané sous-jacent pour éviter de trans-sectionner la lésion.

- Aspiration à l'aiguille fine et biopsie par carottage :

L'aspiration à l'aiguille fine et la biopsie par carottage sont des techniques de biopsie fiables et précieuses pour diagnostiquer les métastases du mélanome pour les nodules ou les masses palpables, les ganglions lymphatiques, les tissus mous sous-cutanés et certains viscères.

Pour des résultats optimaux, l'aspiration à l'aiguille fine nécessite un pathologiste expérimenté afin d'éviter toute erreur d'interprétation.

L'aspiration à l'aiguille fine ne doit pas être utilisée pour le diagnostic du mélanome cutané primaire, car les caractéristiques histologiques importantes pour le pronostic ne peuvent pas être identifiées dans l'aspiration. Par ailleurs, la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle et la biopsie simultanée du ganglion lymphatique élargi peuvent être une approche plus pratique.[110]

- Sections congelées (Frozen Sections) :

L'utilisation de coupes congelées pour établir un diagnostic pathologique précis et pour la micro-stadification du mélanome primaire n'est pas recommandée. Les coupes congelées, y compris l'utilisation de colorants immunohistochimiques, ont été utilisées pour les maladies métastatiques, mais leur sensibilité et leur spécificité sont inférieures à celles des coupes permanentes, et la plupart des pathologistes ne recommandent pas l'utilisation systématique de coupes congelées pour évaluer les ganglions sentinelles pour le mélanome, sauf dans des circonstances spécifiques.[111]

## *2. Processus de préparation des échantillons :*

Après son excision chirurgicale, l'échantillon de tumeur est immédiatement fixé dans du formol pour être utilisé dans les analyses histopathologiques. Le processus de préparation des échantillons pathologiques commence par l'inspection de l'échantillon dans son ensemble et le marquage de ses bords avec des couleurs différentes pour les échantillons plus grands, ce qui permet son identification spatiale après sectionnement.

L'échantillon est ensuite déhydraté à l'aide de concentrations croissantes d'éthanol et noyé dans la paraffine pour obtenir un bloc fixé au formol et noyé dans la paraffine (FFPE), qui est ensuite découpé en fines sections à l'aide d'un microtome et monté sur une lame de verre microscopique.

Pour l'immunohistochimie (IHC), les colorations sont généralement réalisées à l'aide d'un instrument de coloration automatisé et analysées par le pathologiste au microscope optique. Outre la coloration H&E, les analyses IHC couramment réalisées comprennent BRAFV600E, PD-L1, Melan-A, S-100, HMB-45, Ki-67 et p16.[128-129-130]

Les résultats immunohistochimiques préoccupants sont un indice prolifératif mib-1 (Ki-67) élevé, une forte expression nucléaire de p53, et la positivité de la cycline D1 et du HMB-45 dans les couches profondes de la tumeur, ainsi qu'une perte de la coloration de bcl-2 au sein d'une tumeur.[112]

Pour les analyses génétiques, les panels de séquençage de nouvelle génération (NGS) sont un choix courant. Ces panels comprennent les mutations connues du mélanome, telles que les mutations BRAF, KRAS et NRAS. Outre les mutations ciblables, ils peuvent inclure des mutations ayant une valeur pronostique. Les échantillons sont prélevés dans le bloc FFPE à l'aide d'un poinçon de 1 mm dans les zones que le pathologiste a marquées comme présentant la plus forte densité

de cellules tumorales. L'ADN est extrait de l'échantillon perforé et utilisé pour les analyses NGS.[131-132]

### *3-Diagnostique histologique du mélanome :*

À des fins pratiques, des critères histologiques similaires à ceux établis pour le mélanome de l'adulte s'appliquent également au mélanome de l'enfant.

Les caractéristiques favorisant le diagnostic de malignité comprennent :

-une grande taille > 7 mm, -des contours asymétriques, -une mauvaise circonscription avec des limites mal définies, -une ulcération tumorale, -une propagation pagétoïde marquée impliquant la couche de cellules granuleuses, -un pléomorphisme nucléaire, -une croissance dermique expansive, une activité mitotique élevée (> 4 mm<sup>2</sup>), -des figures mitotiques dans les parties les plus profondes (tiers inférieur) de la tumeur, -des mitoses atypiques, -un manque de maturation cytologique et architecturale, ainsi qu'une infiltration lympho-vasculaire et péri-neurale.

Enfin, c'est la constellation de caractéristiques plutôt que la présence d'un seul résultat qui alerte le pathologiste sur le diagnostic de mélanome dans ce contexte.[92]

### *4-Différents groupes/sous-types de mélanomes :*

Le spectre morphologique du mélanome pédiatrique est large et comprend les mélanomes de type adulte, tels que les mélanomes superficiels, nodulaires, acraux et lentigineux, ainsi que le lentigo malin, le mélanome desmoplastique et neurotrophique, en plus du mélanome à caractéristiques spitzoïdes, du mélanome à petites cellules, du "naevus bleu malin" et du mélanome de type animal (mélanome avec synthèse de pigments).

### **a-Mélanome à propagation superficielle (SSM) :**

Un grand nombre de mélanomes, mais pas tous, se développent par accumulation de mutations dans des lésions précurseurs bénignes, comme le nævus mélanocytaire bénin. Ceci est particulièrement évident dans le type à propagation superficielle, dans lequel l'association avec le nævus mélanocytaire bénin est visible à l'examen histopathologique dans environ 30 % des cas.

Les SSM sont des mélanomes dits à faibles dommages solaires cumulatifs (low-CSD) et constituent également le sous-type de mélanome le plus courant dans la population adulte.

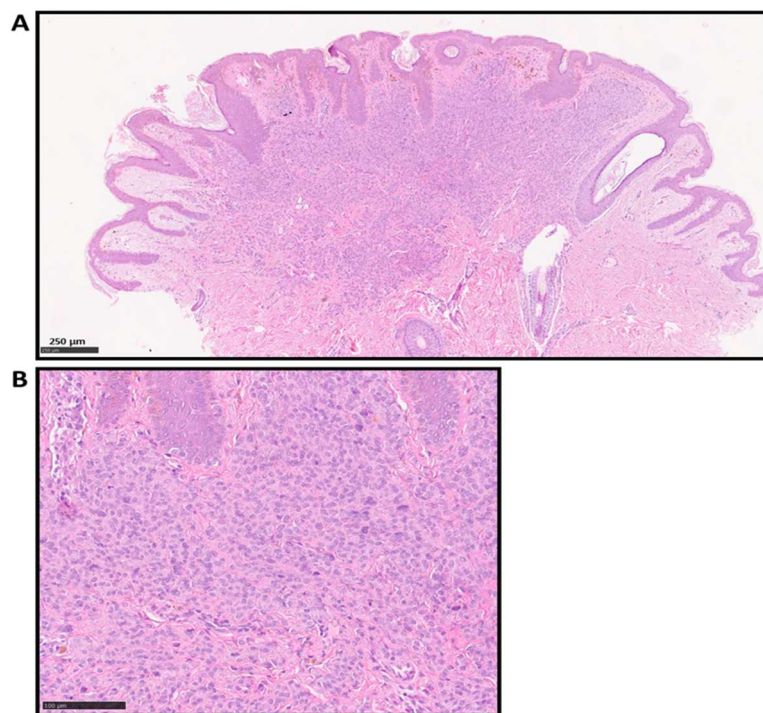
Chez les enfants et les adolescents, les SSM sont plus souvent observés chez les patients adolescents, et leur charge mutationnelle avec de nombreuses mutations ponctuelles fait référence à l'exposition aux rayons UV. Ils apparaissent généralement sur la peau exposée au soleil de façon intermittente, et on pense qu'ils résultent de l'accumulation de mutations causées par les coups de soleil, en particulier ceux subis dans l'enfance.

Lors de l'examen histologique, les SSM présentent une propagation pagétoïde et une imbrication dans l'épiderme, et un nombre variable de mélanocytes invasifs dans le derme formant une phase de croissance radiale invasive de la tumeur. La phase de croissance verticale invasive du mélanome se présente sous la forme de nids expansibles avec des mitoses dans le derme. Un nombre variable de TIL est visible, et des métastases satellites microscopiques peuvent être détectées dans le derme.[113-114-115]

#### **-Pathogénie des SSM :**

Les mutations BRAFV600E, qui activent la voie MAPK, sont souvent trouvées dans les SSM, ainsi que les mutations du promoteur TERT. Les mutations du gène

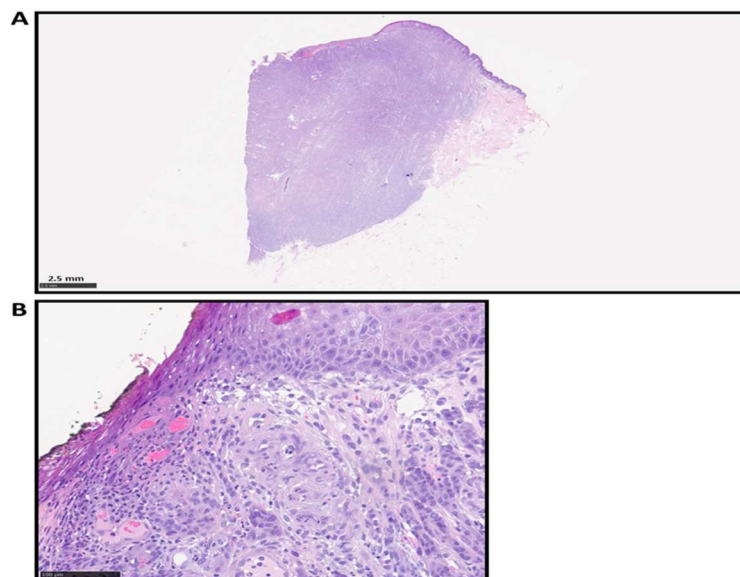
TERT ou de son promoteur empêchent le raccourcissement des télomères lors de la division cellulaire et, par ce mécanisme, prolongent la durée de vie de la cellule mutée en empêchant sa sénescence, lui permettant ainsi de se répliquer et d'obtenir un nombre croissant de mutations. D'autre part, les mutations BRAFV600E sont souvent trouvées dans les naevus mélanocytaires bénins et il est démontré qu'elles se développent dans la phase précoce du développement du mélanome, entraînant le développement d'une lésion précurseur. Lorsque cette lésion précurseur, telle que le nævus mélanocytaire bénin, acquiert davantage de mutations, elle évolue vers un mélanome malin par le biais de niveaux variables de dysplasie.[113-114-115-116-117]



*Figure 22: A : Coloration H&E d'un mélanome à propagation superficielle situé dans le tronc d'un patient adolescent. B : Grossissement 20x de la même tumeur.*

### **b-Mélanome nodulaire :**

Les mélanomes nodulaires sont un groupe histopathologiquement hétérogène de mélanomes, qui ne présentent pas de phase de croissance radiale à l'examen histopathologique. Il s'agit d'un groupe diversifié d'un point de vue clinique et histopathologique, dont l'apparence varie de nodules hypermélanosés très foncés à des nodules amélanosés. Le profil génétique des mélanomes nodulaires est diversifié et se chevauche avec les autres sous-types présentant une phase de croissance radiale détectable à l'examen histopathologique, tels que les SSM. On pense donc qu'il s'agit d'une trajectoire évolutive accélérée des autres sous-types de mélanome plutôt que d'une entité distincte.[113-114-115]



*Figure 23: A : Un mélanome nodulaire épais de Breslow 15,3 mm dans le membre inférieur d'un adolescent montre une phase de croissance verticale étendue sans phase de croissance radiale détectable. B : Grossissement 20x de la tumeur.*

### **c-Mélanome spitzoïde :**

Le plus problématique est le diagnostic des mélanomes présentant des caractéristiques morphologiques rappelant le naevus de Spitz. Depuis le rapport de Sophie Spitz en 1948,[118] il a été reconnu qu'il existe un groupe de néoplasmes mélanocytaires cliniquement bénins chez les enfants, présentant des caractéristiques histologiques distinctives qui peuvent facilement être confondues avec un mélanome. Ces lésions mélanocytaires, qui ont été appelées par la suite "naevus de Spitz" ou "naevus épithélioïde et à cellules fusiformes", sont petites (< 1 cm), circonscrites et se présentent sous forme de papules ou de plaques roses à rouges avec une prédilection pour la région de la tête et du cou.

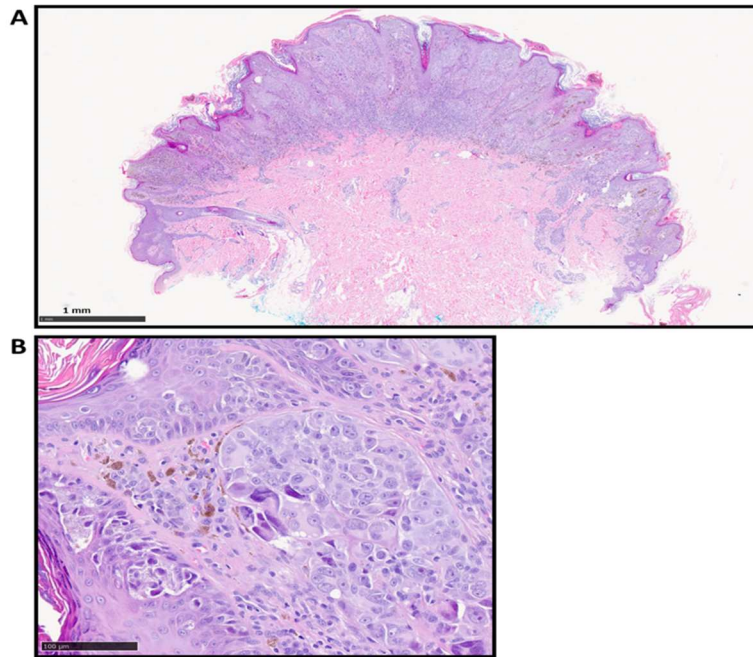
Les mélanomes spitzoïdes sont le sous-type le plus courant chez les enfants prépubères et sont souvent trouvés aussi chez les adolescents et les jeunes adultes. Ils représentent un groupe diversifié de mélanomes souvent cliniquement nodulaires et généralement amélanotiques.[113-119]

Les mélanomes spitzoïdes sont souvent cunéiformes et partagent des caractéristiques cytologiques avec les nævus de Spitz et les tumeurs de Spitz atypiques, et posent souvent des problèmes de diagnostic aux pathologistes. Cependant, plusieurs caractéristiques associées à un comportement malin sont décrites dans la 4<sup>ème</sup> édition des tumeurs cutanées de l'OMS.[120-121-122]

Les Résultats histologiques qui font craindre un diagnostic de mélanome dans une lésion mélanocytaire présentant des caractéristiques spitzoïdes sont les suivants : [on note toujours que c'est la constellation de caractéristiques plutôt que la présence d'un seul critère qui permet d'envisager un éventuel diagnostic de malignité.] [92]

*Tableau II: Caractéristiques histologiques qui font craindre un diagnostic de mélanome dans une lésion mélanocytaire présentant des caractéristiques spitzoïdes.*

Caractéristiques architecturales	Caractéristiques cytologiques	Autres caractéristiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Asymétrie</li> <li>-Circonscription pauvre avec des bords mal définis.</li> <li>-Confluence de nids mélanocytaires jonctionnels.</li> <li>-Propagation pagétoïde, surtout lorsqu'elle n'est pas confinée au centre de la lésion.</li> <li>-Manque de maturation architecturale et cytologique en profondeur.</li> <li>-Absence d'uniformité des mélanocytes d'un côté à l'autre.</li> <li>-Croissance expansive de la composante dermique.</li> <li>-Extension dans le sous-cutané.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Atypies et pléomorphisme cytologiques marqués.</li> <li>-Rapport nucléaire/cytoplasmique élevé.</li> <li>-Taux de mitose élevé.</li> <li>-Mitoses dans l'aspect profond de la tumeur.</li> <li>-Mitoses marginales sur les bords latéraux de la tumeur.</li> <li>-Mitoses atypiques.</li> <li>-Mélanine cytoplasmique poussiéreuse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ulcération.</li> <li>-Atrophie et effacement de l'épiderme.</li> <li>-Consommation de l'épiderme.</li> </ul>



*Figure 24: A : Mélanome développé dans la région fessière d'un patient prépubère, d'histologie spitzoïde. B : Grossissement 20x de la même tumeur. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E).*

#### **d-Le mélanome lentigo malin ou mélanome de Dubreuilh :**

Le mélanome de Dubreuilh est un variant du mélanome qui est typiquement associées à une exposition au soleil longue et chronique et se présentent sur la peau endommagée par le soleil de la tête et du cou chez les personnes âgées. Par analogie, ce variant est extrêmement rares dans l'enfance et apparait particulièrement sur la peau endommagée par le soleil de la tête et du cou chez les patients atteints de XP.

Le mélanome du lentigo malin est caractérisé par une prolifération à haute densité de mélanocytes uniques, cytologiquement atypiques, à la jonction dermo-épidermique. La formation occasionnelle de nids peut être présente mais la propagation pagétoïde n'est pas une caractéristique proéminente. L'épiderme est atrophié et il existe des signes d'élastose solaire dans le derme superficiel. La

composante invasive présente souvent une différenciation de cellules fusiformes.[92]

#### **e- Mélanome à petites cellules :**

Une variante relativement distincte a été signalée comme "mélanome à petites cellules". Cette variante montre une prédilection pour le cuir chevelu et est associée à un mauvais pronostic.

Le mélanome survenant dans un naevus congénital géant présente souvent une différenciation en petites cellules.

Histologiquement, ces tumeurs sont souvent profondément invasives et présentent une architecture verruqueuse. Elles sont composées d'une population d'apparence monotone de petits mélanocytes basophiles disposés en nappe. L'activité mitotique est vive. Un composant in situ sus-jacent est souvent absent et, par conséquent, l'immunohistochimie est souvent nécessaire pour exclure d'autres petites tumeurs à cellules bleues de l'enfance.[123-124]

#### **f- Mélanome acral lentigineux :**

Le mélanome de l'enfant ne touche que rarement les sites acraux. Les caractéristiques histologiques sont celles du mélanome acral lentigineux observé à l'âge adulte.

#### **g-Autres :**

Des variantes rares, telles que le naevus bleu malin, le mélanome ressemblant à un naevus pénétrant

profond et le mélanome de type animal, ont également été signalées dans la population pédiatrique. [123-125-126]

-Le mélanome survenant dans un naevus bleu préexistant ou imitant un naevus bleu cellulaire (appelé "**naevus bleu malin**") est rare et montrent une prédilection pour la tête et le cou. Histologiquement, il se caractérise par une croissance

cellulaire, en nappe et expansive, de mélanocytes atypiques avec des caractéristiques de cellules fusiformes ou épithélioïdes. Le taux de mitose est élevé et la nécrose peut être présente.

**-Le mélanome ressemblant à un naevus pénétrant profond** montre une prédilection pour les membres des jeunes enfants. Histologiquement, les caractéristiques architecturales rappellent le naevus pénétrant profond avec une extension de la tumeur dans le derme profond et le sous-cutané. Elles sont composées de grandes cellules épithélioïdes présentant une synthèse pigmentaire dans toute la lésion. L'activité mitotique est élevée.

**-Le "mélanome de type animal"**, également appelé mélanome à synthèse pigmentaire, est une variante distincte du mélanome caractérisée par la présence de grands mélanocytes épithélioïdes et polygonaux présentant une synthèse pigmentaire abondante dans toute la tumeur.

Les tumeurs sont principalement intradermiques et s'étendent fréquemment dans le derme profond. L'activité mitotique est faible. Malgré le potentiel de métastases, le taux de mortalité associé semble être faible, ce qui suggère peut-être un diagnostic plus favorable.

**- Les mélanomes desmoplastiques** sont des mélanomes à cellules fusiformes profondément invasifs associés à une réponse dermique sclérosante. Ces tumeurs mal définies envahissent profondément, souvent au-delà du derme.

**-Le mélanome neurotrope** se caractérise par une forte implication des nerfs. Une composante in situ sus-jacente peut être absente.

#### ***5-Compte rendu histologique :***

Afin d'obtenir des informations pronostiques aussi précises que possible pour chaque cas, le rapport de diagnostic histopathologique de la tumeur primaire selon

les directives du Finnish Melanoma Group 2021 doit inclure les éléments suivants : [127]

- Épaisseur de Breslow (l'épaisseur de la tumeur).
- Niveau de Clark (le niveau anatomique d'invasion).
- Taux mitotique par mm<sup>2</sup>.
- Existence ou non d'ulcération.
- L'état des marges d'exérèses.
- Le sous-type histologique.
- Existence ou non d'une régression.
- Lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL).
- L'information sur la présence ou non de métastases satellites.

## **D-Bilans et Classifications :**

### ***1-Bilan d'extension par imagerie :***

L'imagerie est généralement réservée à l'évaluation de la propagation régionale et à distance de la maladie dans les cas d'atteinte tumorale profonde. Chez les adultes, l'échographie a été proposée comme alternative au prélèvement du ganglion lymphatique sentinelle (SLN), bien que les études aient donné des résultats contradictoires.

Une étude incluant 716 patients atteints de mélanome et participant aux Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials-I et -II a montré que la sensibilité de l'échographie ciblée à haute résolution préopératoire de routine pour détecter un ganglion positif était faible, ce qui suggère que l'utilisation de cette technique en routine ne peut pas être utilisée de manière fiable comme alternative à la biopsie du ganglion sentinelle (SLNB).[133]

En revanche, certains centres européens ont démontré la valeur de l'examen échographique de routine à haute résolution du site ganglionnaire régional dans la détection de la récurrence ganglionnaire chez les patients qui n'ont pas subi de biopsie sentinelle ou qui ont subi une biopsie positive sans dissection ganglionnaire complète [134].

Il n'existe pas de normes pour l'imagerie du mélanome pédiatrique et, dans de nombreux cas, les recommandations pour adultes sont suivies. L'utilisation d'une surveillance par ultrasons du bassin ganglionnaire régional chez les enfants peut être effectuée pour ceux qui ne peuvent pas avoir de SLNB ou ceux qui ont un ganglion positif sans dissection complète.

Les métastases cérébrales sont mieux évaluées par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les métastases pulmonaires et hépatiques sont mieux évaluées par TDM.

La tomographie par émission de positons (TEP) n'est pas utilisée de manière systématique, en raison des faibles taux de détection de la maladie métastatique et des taux élevés de faux positifs associés à l'inflammation et à la présence de "graisse brune", typiques des jeunes patients.

### **Recommandations pour le bilan d'extension :**

Pour les **mélanomes de stade I** : aucun examen complémentaire n'est recommandé.

Pour les **mélanomes de stades IIA et IIB (N0 clinique)** :

- une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée (option).
- les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appel.

Pour les **mélanomes de stades IIC, IIIA, IIIB et IIIC** :

- une échographie locorégionale de la zone de drainage.
- et un scanner :
  - thoracique
  - abdominopelvien
  - cérébral (ou IRM) peuvent être proposés.
- Option : un examen TEP-FDG peut également être envisagé dès le stade IIC.

### *2-Classifications :*

#### **a-Niveau d'invasion de Clark :**

L'invasion tumorale peut également être exprimée qualitativement en tant que niveau de Clark, selon le compartiment anatomique de l'invasion (c'est-à-dire le derme papillaire ou réticulaire ou le sous-cutané). Les niveaux de Clark sont définis comme suit :[135]

**-Niveau I** : cellules de mélanome confinées à l'épiderme (mélanome in situ).

**-Niveau II** : Les cellules de mélanome envahissent le derme papillaire (superficiel) mais ne le remplissent pas ou ne l'étendent pas.

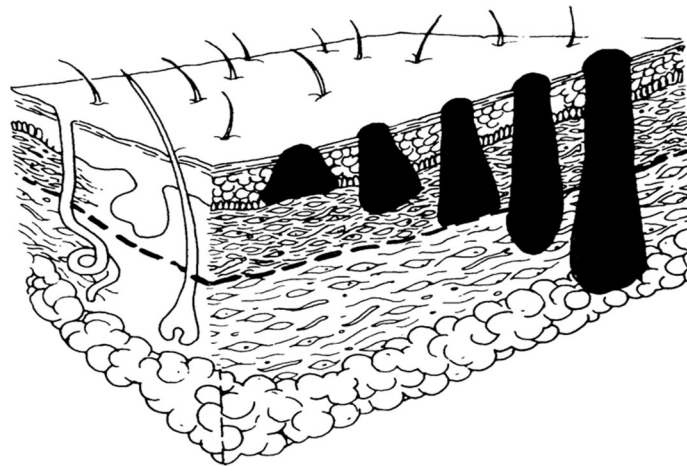
**-Niveau III** : Les cellules de mélanome remplissent et étendent le derme papillaire avec extension de la tumeur à l'interface dermique papillaire-réticulaire.

**-Niveau IV** : les cellules de mélanome s'infiltrent dans le derme réticulaire.

**-Niveau V** : Les cellules de mélanome s'infiltrent dans la graisse sous-cutanée.

Le mélanome impliquant le tissu adipeux péri-annexiel (qui représente des extensions du sous-cutané et est continu avec celui-ci) ne doit pas être interprété comme une invasion de niveau V.

La plupart des preuves suggèrent que la mesure de l'épaisseur de Breslow (profondeur d'invasion) d'un mélanome est un indicateur pronostique beaucoup plus précis que son niveau de Clark. En outre, les preuves suggèrent également que l'évaluation du niveau d'invasion de Clark par le pathologiste a une moins bonne reproductibilité inter-observateur que l'épaisseur de Breslow, le taux de mitose ou l'ulcération.[136]



*Figure 25: Illustration schématique de la peau montrant les différents niveaux d'invasion de Clark.[137]*

#### **b- L'épaisseur de Breslow :**

De nombreuses études réalisées au cours des 30 dernières années ont montré que le pronostic d'un patient atteint d'un mélanome cutané primaire cliniquement localisé est principalement lié à son épaisseur de Breslow.[138]

L'épaisseur de Breslow est mesurée depuis le sommet de la couche granuleuse de l'épiderme ou, si la surface est ulcérée, depuis la base de l'ulcère, jusqu'à la cellule dermique invasive la plus profonde. La détermination de l'épaisseur de Breslow peut être problématique dans certaines circonstances. Par exemple, dans le cas d'une extension péri-annexielle du mélanome, les mesures d'épaisseur ne doivent

pas être basées sur ces zones d'extension péri-annexielle sauf s'il s'agit du seul foyer d'invasion.

Dans cette circonstance, la profondeur est mesurée depuis le centre des glandes sudoripares ou du follicule pileux adjacent jusqu'à l'étendue la plus éloignée de l'infiltration dans le derme péri-annexiel.

L'épaisseur de Breslow ne peut pas être déterminée si une biopsie de rasage superficielle qui trans-secté un mélanome et n'inclut que sa partie superficielle. Dans ce cas, les pathologistes ne peuvent que déclarer que le mélanome a "au moins" une certaine épaisseur.

Une corrélation avec le spécimen de ré-excision est nécessaire. De même, les coupes tangentielles ne permettent pas d'obtenir une épaisseur de Breslow précise. Dans de tels cas, le niveau de Clark peut être la seule estimation de l'épaisseur de la tumeur.[139]

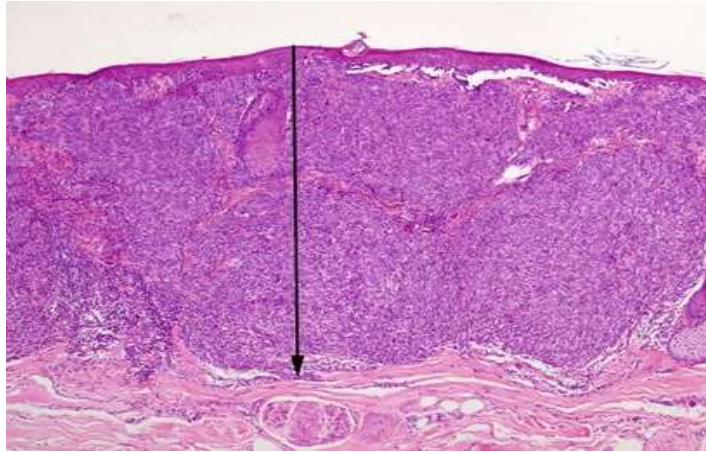
**-Classification de Breslow :**

- ≤ 0,75 mm (niveau II de Clark).

- 0,76 à 1,50 mm (niveau III de Clark).

- 1,51 à 4 mm (niveau IV de Clark).

- > 4 mm (niveau V de Clark).



*Figure 26: L'épaisseur de Breslow est mesurée à partir du sommet de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule invasive dermique la plus profonde et constitue l'indicateur le plus précis du pronostic des patients atteints de mélanome cutané primaire localisé.[140]*

### **c- La classification TNM selon la 8ème édition de l'AJCC :**

Une nouvelle base de données internationale contemporaine sur le mélanome contenant des données sur plus de 46 000 patients présentant un mélanome de stade I à III au moment du diagnostic initial et traités depuis 1998 a été développée dans le cadre de l'International Database and Discovery Platform (IMDDP) du MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas. Des données supplémentaires ont également été obtenues auprès d'environ 10 000 patients ayant présenté ou développé une maladie de stade IV, à partir de l'ancienne base de données internationale de l'AJCC sur le mélanome de stade IV (7ème édition), ainsi que des données publiées sur les essais cliniques contemporains. Les principales caractéristiques de la 8ème édition du système de stadification du mélanome de l'AJCC et les changements majeurs par rapport à la septième édition comprennent :[141-142]

1. L'épaisseur du mélanome et l'ulcération de la tumeur primaire continuent de définir les strates de la catégorie T. L'épaisseur de la tumeur doit être mesurée à

0,1 mm de près, et non à 0,01 mm de près. Les définitions de T1a et T1b ont été révisées de sorte que les mélanomes T1a incluent ceux <0,8 mm sans ulcération tandis que les mélanomes T1b incluent ceux de 0,8-1 mm avec ou sans ulcération et ceux <0,8 mm avec ulcération.

2. Le taux de mitose n'est plus un critère de la catégorie T1 bien que sa notation soit encore fortement encouragée.

3. La cartographie lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle (SLNB) sont des éléments importants de la stadification du mélanome et doivent être utilisées (ou au moins discutées avec le patient) pour définir la maladie occulte de stade III chez les patients qui présentent un mélanome de stade clinique IB et II (cT1b-T4b).

4. Les descripteurs de catégorie N "microscopique" et "macroscopique" pour les métastases ganglionnaires régionales ont été redéfinis comme "cliniquement occulte" et "cliniquement apparent", respectivement.

5. Les définitions des sous-catégories N ont été révisées, la présence de microsatellites, de satellites ou de métastases en transit étant désormais classée dans les catégories N1c, N2c ou N3c en fonction du nombre de ganglions lymphatiques régionaux impliqués dans la tumeur.

6. Le site des métastases à distance demeure la principale composante de la catégorie M : non viscérale (cutanée, sous-cutanée, ganglionnaire à distance), M1a ; pulmonaire, M1b ; maladie viscérale n'impliquant pas le système nerveux central (SNC) viscérale, M1c ; et une nouvelle désignation M1d pour les métastases impliquant le SNC.

7. Le stade pathologique (mais non clinique) IA a été révisé pour inclure T1bN0M0 (anciennement stade pathologique IB).

8. Il y a maintenant quatre (au lieu de trois) sous-groupes pronostiques de stade III basés sur des critères de catégories N et T.

La classification TNM la plus récente du mélanome cutané selon la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC est présentée dans le tableau 4, et les critères du système de stadification du mélanome sont présentés dans le tableau 3 :[141-142-143]

*Tableau III: Classification TNM du mélanome cutané selon les critères de la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC.*

Classification T	Classification N	Classification M
<p><b>T1</b>  <b>A :</b> &lt;0-8 mm d'épaisseur, pas d'ulcération  <b>B :</b> 0-8-1 mm d'épaisseur &lt;0-8 mm avec ulcération</p>	<p><b>N0</b>  Aucun ganglion lymphatique régional atteint</p>	<p><b>M0</b>  Pas de métastase à distance</p>
<p><b>T2</b>  <b>A :</b> &gt;1-2 mm d'épaisseur, sans ulcération  <b>B :</b> &gt;1-2 mm d'épaisseur avec ulcération</p>	<p><b>N1a-c</b>  un ganglion lymphatique touché, une micro-métastase ou une macro-métastase, ou une métastase en transit ou satellite.</p>	<p><b>M1a</b>  Métastase à distance de la peau, des tissus mous, y compris les muscles, et/ou des ganglions lymphatiques non régionaux.</p>
<p><b>T3</b>  <b>A :</b> &gt;2-4 mm d'épaisseur, sans ulcération  <b>B :</b> &gt;2-4 mm d'épaisseur avec ulcération</p>	<p><b>N2a-c</b>  Deux à trois ganglions lymphatiques touchés, ou au moins un ganglion lymphatique touché et des métastases en transit ou satellites.</p>	<p><b>M1b</b>  Métastase à distance du poumon avec ou sans sites M1a de la maladie.</p>
<p><b>T4</b>  <b>A :</b> &gt;4 mm d'épaisseur, sans ulcération  <b>B :</b> &gt;4 mm d'épaisseur avec ulcération</p>	<p><b>N3a-c</b>  Au moins quatre ganglions lymphatiques affectés ou au moins deux ganglions lymphatiques affectés et des ganglions matés.</p>	<p><b>M1c</b>  Métastases à distance dans des sites viscéraux autres que le SNC, avec ou sans sites de maladie M1a ou M1b.</p>
		<p><b>M1d</b>  Métastases à distance dans le SNC avec ou sans sites de maladie M1a, M1b ou M1c.</p>

*Tableau IV: Stadification du mélanome cutané selon les critères de la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC.*

<b>Stade</b>	<b>Classification T</b>	<b>Classification N</b>	<b>Classification M</b>
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade 1A</b>	T1a ou T1b	N0	M0
<b>Stade 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade 2A</b>	T2b ou T3a	N0	M0
<b>Stade 2B</b>	T3b, T4a ou T4b	N0	M0
<b>Stade 2C</b>	T0	N1b et N1c	M0
<b>Stade 3A</b>	T1a-b à T2a	N1a ou N2a	M0
<b>Stade 3B</b>	T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0
<b>Stade 3B</b>	T1a-b à T2a	N1b-c ou N2b	M0
<b>Stade 3B</b>	T2b-T3a	N1a-N2b	M0
<b>Stade 3C</b>	T1a-T3a	N2c ou N3a-c	M0
<b>Stade 3C</b>	T3b-T4a	Tout N $\geq$ N1	M0
<b>Stade 3C</b>	T4b	N1a-N2c	M0
<b>Stade 3D</b>	T4b	N3a-c	M0
<b>Stade 4</b>	Tout T et Tis	Tout N	M1

## **E- Cas particuliers :**

### *1- Mélanomes sur nævi géants congénitaux (NGC) :*

Les nævus géants congénitaux (NGC) sont des lésions précurseurs à partir desquelles un mélanome peut se développer chez les enfants. Cette anomalie congénitale rare survient dans moins de 1 cas sur 20 000 naissances.

Les nævus congénitaux sont le plus souvent situés sur le tronc, la tête et/ou le cou et consistent en une plaque à la surface irrégulière et verruqueuse, à la pigmentation irrégulière et, souvent, en une hypertrichose( figure ) [144]. En outre, de nombreux NGC sont associés à des lésions mélanocytaires satellites plus petites qui entourent le nævus principal.

Divers critères de taille ont été utilisés pour définir le NGC, dont certains incluent des nævus occupant plus de 2 % de la surface corporelle ou ayant un diamètre supérieur à 20 cm, des lésions trop grandes pour être excisées en une seule opération, ou qui entraîneraient une déformation importante si elles étaient excisées.[145]

Certains NGC suivent une distribution dermatomique et couvrent des portions significatives du corps, ce qui a conduit à des termes descriptifs tels que nævus du "tronc de bain" et nævus du "vêtement".

Les NGC peuvent s'étendre profondément dans le derme, le tissu sous-cutané et les muscles, ce qui peut rendre difficile la détection d'une malignité provenant de ces parties profondes du nævus. La majorité des mélanomes qui se développent à partir du NGC surviennent avant la puberté.[144]

L'excision chirurgicale prophylactique est l'une des techniques proposées pour réduire le risque de mélanome chez les enfants atteints de NGC. Certains centres estiment que cette approche nécessite trop d'interventions chirurgicales pour être recommandée de manière systématique, et que la grande taille ou la localisation

de certains NGC peut entraîner un mauvais résultat esthétique et/ou une déficience fonctionnelle.

En outre, un certain risque subsiste même après l'excision chirurgicale, car les cellules du nævus peuvent s'étendre au-delà du fascia et pénétrer dans les muscles, le cartilage et les os. D'autres traitements, tels que la dermabrasion, la cryothérapie ou le laser, peuvent éliminer partiellement la lésion et améliorer son aspect cosmétique, mais ne parviennent pas à détruire les parties plus profondes du nævus et il n'a pas été prouvé qu'ils réduisent l'apparition de mélanomes. Indépendamment du traitement, un suivi clinique à vie doit être assuré chez les patients atteints de NGC.[140]

Les mélanomes se transformant sur nævus congénitaux sont souvent diagnostiqués dans l'enfance ou l'adolescence et peuvent être associés à une affection appelée mélanose neurocutanée. Les nævus congénitaux résultent d'une mutation survenue in utero et entraînant un mosaïcisme d'ampleur variable. Environ 90 % de ces mutations sont des mutations NRAS, qui agissent également comme mutations conductrices dans le mélanome. En revanche, les mutations cancérigènes telles que CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, ACD, TERF2IP et TERT dans les mélanomes familiaux sont des mutations germinales et sont présentes dans toutes les cellules du corps.

Malgré leur nature bénigne, le risque de mélanome à vie dans les nævus congénitaux est d'environ 1 %. Cependant, le risque est même de 10 à 15 % dans les nævus congénitaux très grands, et très faible dans les petits nævus. Parfois, les nodules prolifératifs des nævus congénitaux peuvent être difficiles à différencier des mélanomes malins. Les enfants présentant des nævus congénitaux multiples, en particulier lorsqu'ils sont associés à une affection neurologique, présentent un risque accru de mélanome dans l'enfance.[146-147-148]



*Figure 27: Image d'un enfant de 3ans montrant un naevus congénitale géant du tronc.*



*Figure 29: Image d'un enfant de 6ans montrant un naevus géant de la jambe.*

*Figure 28: image d'une fille de 7ans montrant un naevus géant du dos.*

## ***2- Mélanose neuro-cutanée :***

Les mélanomes peuvent parfois prendre naissance en tant que tumeurs primaires dans le système nerveux central chez les enfants atteints de mélanose neuro-cutanée (MNC).

La MNC est un trouble caractérisé par la présence d'une mélanose lepto-méningée chez les patients qui présentent des nævus congénitaux multiples (+3) ou de grande taille (taille adulte estimée à plus de 20 cm de diamètre). Les déficits

neurologiques sont généralement observés tôt dans la vie et résultent d'une prolifération mélanocytaire bénigne ou maligne dans le système nerveux central. Une étude prospective qui a suivi des patients inscrits au registre des grands nævus congénitaux de l'Université de New York a montré un risque cumulé de 2,5 % sur 5 ans de développer une MNC symptomatique. Ce trouble est observé presque exclusivement chez les patients qui ont des nævus situés sur la tête, le cou et/ou le rachis, et il a été estimé qu'environ la moitié des personnes atteintes de MNC développeront un mélanome primaire dans le système nerveux central.[149-140]

### *3- Mélanome et naevi congénitaux de petite et moyenne taille :*

Les nævus congénitaux de petite et moyenne taille sont beaucoup plus fréquents que les NGC, les petits nævus congénitaux étant présents chez environ 1 % des nouveau-nés. Le risque exact de mélanome découlant de ces lésions est actuellement une question controversée.

Les mélanomes associés aux petits nævus congénitaux sont souvent d'origine épidermique et sont plus susceptibles de présenter un changement de surface visiblement détectable à l'examen clinique, contrairement aux mélanomes qui se forment dans les parties profondes du derme et du sous-cutané chez les NCG.[147]

Les nævus congénitaux de petite et moyenne taille ne semblent pas être un facteur de risque significatif pour le mélanome infantile, puisque presque tous les cas rapportés de mélanome survenant dans ces lésions sont survenus après la puberté. Étant donné l'incertitude quant à l'étendue de leur potentiel malin, la nécessité d'enlever les nævus congénitaux de petite taille qui sont stables est discutable.[140]

## **F- Diagnostic différentiel :**

Le diagnostic différentiel du mélanome chez l'enfant comprend une variété de lésions cutanées, notamment :

### *1-Les nævi communs ou dysplasiques :*

Ces nævus se présentent comme des papules et des macules pigmentées qui peuvent être typiquement rondes et symétriques (nævus communs (photo )) ou inclure des caractéristiques cliniquement atypiques d'asymétrie, d'irrégularité des bords, de panachure de couleur ou de grand diamètre (nævus atypiques (photo )). Les nævus sont présents chez presque tous les patients pédiatriques, et leur nombre augmente au cours des trois premières décennies de la vie, avec un pic pendant l'enfance et l'adolescence. Histologiquement, ces lésions ne présentent pas les critères du mélanome. Ces lésions ne devraient saigner qu'en cas de traumatisme, et les saignements inexplicables doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi.[150]



*Figure 30: Nævus commun ; lésion avec un contour régulier et une pigmentation uniforme.*



*Figure 31: Naevus atypique avec une pigmentation et bords irréguliers.*

### *2-Naevus de Spitz et tumeurs de Spitz atypiques :*

Ces papules pigmentées (photo ) ou roses (photo ) sont plus fréquentes chez les jeunes patients pédiatriques. Les naevus de Spitz classiques sont généralement suivis cliniquement sans biopsie ni intervention, tandis que ceux qui présentent des caractéristiques inquiétantes à l'examen clinique ou dermoscopique doivent être biopsiés pour une évaluation histopathologique.[151]



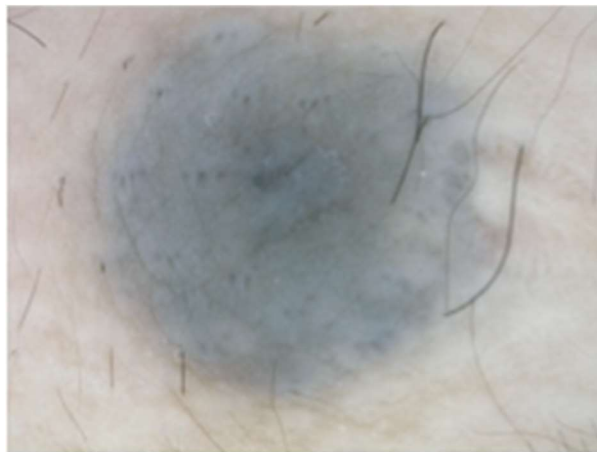
*Figure 32: Tumeur mélanocytaire pigmentée et fusiforme (naevus de Reed) chez un patient de 11 ans.*



*Figure 33: Naevus de Spitz se présentant comme une papule rose, symétrique, en forme de dôme sur le visage d'un enfant.*

### *3-Naevus bleus :*

Les naevus bleus sont des papules (photo ) et des macules bleu-gris foncées qui peuvent susciter des inquiétudes en raison de leur couleur foncée caractéristique, correspondant à la présence de mélanocytes plus profondément dans le derme.[150]



*Figure 34: Naevus bleu. Image dermoscopique montrant une pigmentation homogène bleu-gris.*

#### *4-Nodules prolifératifs :*

Les nodules prolifératifs peuvent apparaître comme des papules au sein d'un nævus congénital et présentent une histologie atypique mais des études génomiques rassurantes.[152]

Dans une comparaison des nodules prolifératifs et des mélanomes létaux survenant dans les nævus congénitaux d'enfants, une étude a rapporté que les nodules prolifératifs proviennent plus fréquemment du derme, se produisent dans plusieurs sites au lieu d'un seul, et ont une ulcération peu fréquente (3 sur 22 nodules prolifératifs contre 2 sur 2 mélanomes létaux). Ces auteurs ont également signalé que les nodules prolifératifs sur le plan histologique présentaient un taux de mitoses plus faible ( $<5/mm^2$ ) que celui généralement observé dans les mélanomes.[153]

#### *5-Granulomes pyogènes :*

Le granulome pyogène, également appelé hémangiome capillaire lobulaire, est une tumeur vasculaire bénigne qui se présente sous la forme d'une papule rose ou rouge croissante qui peut saigner, simulant un mélanome amélanotique. L'histologie montre une prolifération vasculaire distincte.[150]



*Figure 35: Hémangiome : vue à l'œil (à gauche) vue dermoscopique (à droite).*

### *6- Le nævus-spilus :*

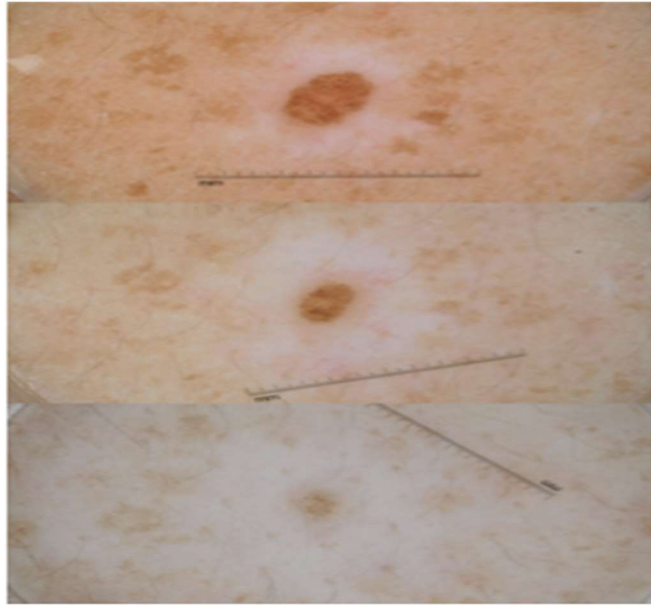
Le nævus-spilus est une tache hyperpigmentée constellée de nombreuses macules et papules discrètes, ce qui donne l'apparence de mouchetures. Ces lésions sont généralement visibles à la naissance et peuvent donc être considérées comme une variante du NGC.[154]



*Figure 36: Naevus spilus ou grand nævus lentigineux moucheté.*

### *7- Naevus de Halo (Naevus de Sutton) :*

Les nævus de halo sont des nævus mélanocytaires bénins qui présentent une zone périphérique de dépigmentation. Ils sont fréquemment rencontrés chez les enfants, avec une prévalence d'environ 1 %. Ces nævus sont en processus d'involution par une réaction à médiation immunitaire. Une fois que le nævus a complètement régressé, le halo dépigmenté a tendance à se repigmenter pour revenir à la coloration normale de la peau.[154]



*Figure 37: Naevus en halo. Images dermoscopiques de halo-naevus présentant un halo périphérique de dépigmentation avec un naevus globulaire situé au centre qui involue lentement. (A) Ligne de base, (B) 1 an et (C) 3 ans.*

### **8-Verrues :**

Les verrues sont des papules virales qui sont souvent caractérisées par une hyperkératose et/ou des vaisseaux capillaires en pointe visibles. Elles peuvent apparaître sur des surfaces cutanées ou muqueuses et au sein de naevus mélanocytaires congénitaux. La présence de lésions multiples et de signes cliniques caractéristiques suggère le diagnostic. L'histopathologie peut confirmer le diagnostic.[150]

## 7-TRAITEMENT :

### A- La prise en charge chirurgicale :

#### *1- Les buts de la chirurgie :*

Une prise en charge chirurgicale appropriée est essentielle pour le diagnostic, la stadification et le traitement optimal du mélanome cutané primaire.

Les objectifs de la chirurgie comprennent :

1-La confirmation histologique du diagnostic, qui a idéalement été établi avant la prise en charge chirurgicale définitive par une biopsie planifiée de manière appropriée.

2-Obtention d'une stadification pathologique complète et précise de la tumeur primaire (et, le cas échéant, d'une stadification du bassin ganglionnaire régional par biopsie du ganglion sentinelle [SLNB]) afin de guider le traitement et la prise en charge ultérieurs dans le même contexte opératoire que l'excision large du mélanome primaire.

3-Excision large du site primaire du mélanome avec une marge appropriée de tissu normal autour du site primaire pour minimiser le risque de récurrence locale.

4-L'obtention de résultats fonctionnels et esthétiques optimaux.

#### *2- L'excision chirurgicale du mélanome localisé :*

La résection chirurgicale reste la principale modalité curative du mélanome cutané primaire, avec pour objectif d'exciser la lésion primaire et les micro-métastases éventuellement présentes dans le derme environnant.

En général, une excision locale large avec des marges basées sur la profondeur du mélanome, avec ou sans biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (SLNB) est réalisée. À cette fin, une biopsie de pleine épaisseur des lésions suspectes doit être

réalisée à l'aide d'un punch biopsy ou d'une biopsie chirurgicale d'excision ou d'incision.

#### **a-Biopsie initiale :**

Les biopsies chirurgicales d'excision doivent inclure des marges minimales (moins de 3 mm) pour éviter de perturber les lymphatiques qui sont cruciaux pour la cartographie potentielle de la SLNB si l'évaluation pathologique détermine que la lésion est un mélanome. Les petites marges de la biopsie excisionnelle minimisent également la taille éventuelle de l'excision locale large.

Bien qu'il n'y ait pas de critères de taille recommandés pour procéder à une biopsie excisionnelle par rapport à une biopsie incisionnelle, les biopsies incisionnelles doivent être réservées aux lésions plus importantes ou à celles situées dans des zones sensibles d'un point de vue esthétique où l'excision peut entraîner des défauts esthétiques ou fonctionnels. Des études récentes comparant les résultats du mélanome de l'adulte selon la modalité de biopsie n'ont trouvé aucune différence dans la survie globale.[158]

Une fois le diagnostic de mélanome posé par un dermato-pathologiste expérimenté, une ré-excision locale large de la lésion avec des marges basées sur l'épaisseur fait partie du traitement définitif.

#### **b-Excision locale large :**

Malgré les différences dans l'épidémiologie et la pathologie du mélanome dans la population pédiatrique, les recommandations pour la gestion chirurgicale sont basées sur celles établies pour les adultes.[159]

L'excision est généralement réalisée sous anesthésie générale chez les petits enfants, et sous anesthésie locale chez les enfants plus âgés et les adolescents. La résection doit s'étendre au fascia musculaire ; les résections plus profondes impliquant une résection fasciale ou musculaire ne sont pas bénéfiques.[160]

Lorsqu'une fermeture primaire n'est pas possible ou que l'excision est pratiquée dans une région sensible d'un point de vue esthétique ou fonctionnel, comme le visage, les articulations, les mains ou les pieds, des options avancées de couverture tissulaire, notamment des greffes, des lambeaux ou des plasties à libération de tension, peuvent être réalisées.

Il existe une littérature abondante sur les marges optimales pour une excision locale large du mélanome cutané primaire, basée sur la profondeur de la lésion telle que définie par l'épaisseur de Breslow, qui constitue la base des directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pour la gestion chirurgicale du mélanome.[161]

Les marges chirurgicales recommandées pour l'excision locale large d'un mélanome en fonction de l'épaisseur de Breslow sont présentées ainsi : [158]

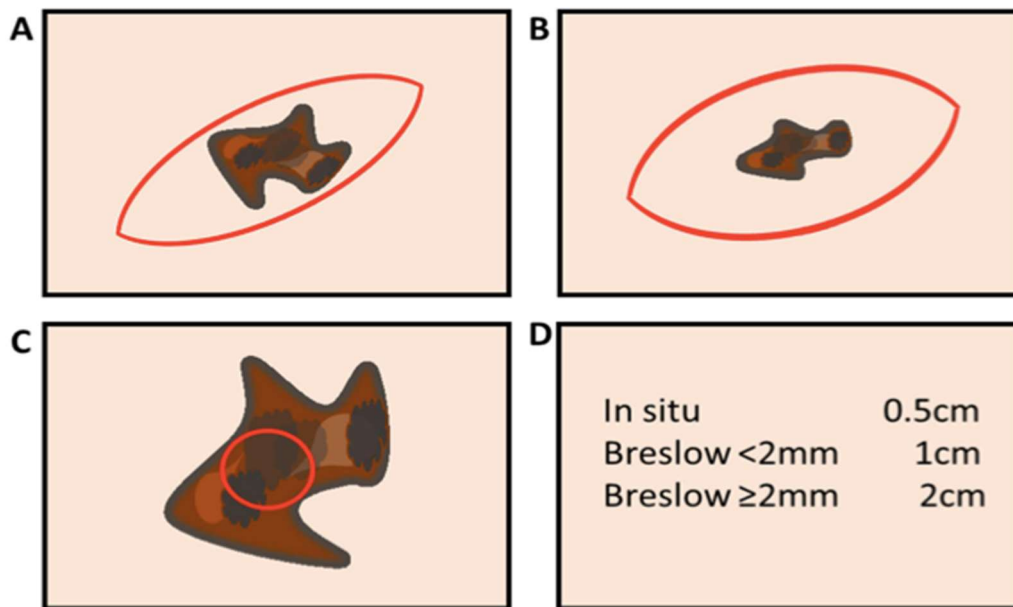
**Tableau V: Les marges d'excision locale large du mélanome en fonction de l'épaisseur de Breslow.**

Épaisseur du mélanome	Marge d'excision locale large
-Mélanome <i>in situ</i>	0.5–1.0 cm
-Indice de Breslow $\leq 1.0$ mm	1.0 cm
-Indice de Breslow $> 1.0$ mm- 2.0mm	1.0–2.0 cm
-Indice de Breslow $> 2$ mm	2.0 cm
-Indice de Breslow $> 4$ mm	2.0 cm

Si l'excision étroite est difficile à réaliser pour une raison quelconque (lésion de grande taille ou dans les zones potentiellement défigurées..), une biopsie incisionnelle de la tumeur peut être effectuée.[162]

**Chez nos deux patientes, l'exérèse chirurgicale a été établie avec des marges de résection de 3cm pour un Breslow de 8mm et 12mm, respectivement pour la patiente N°1 et N°2 (Figure 3,9), avec greffe cutanée pour les deux cas. (Figure 5,11)**

Une illustration schématique des différents types d'excision dans les mélanomes cutanés est présentée ainsi :[163]

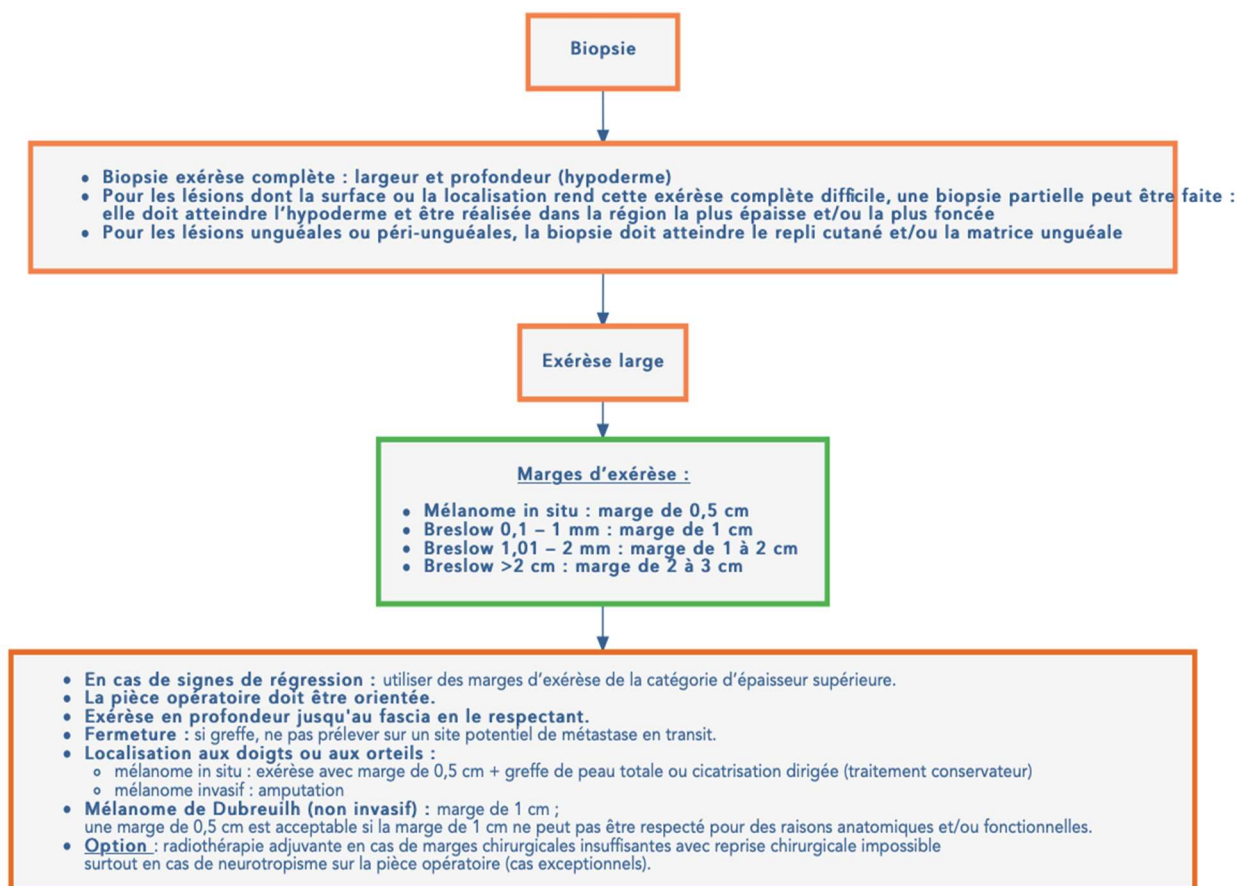


*Figure 38: Illustration schématique des différents types d'excision dans les mélanomes cutanés.*

-A : L'excision diagnostique étroite permet d'analyser la lésion dans son ensemble sur le plan histopathologique et préserve les vaisseaux lymphatiques pour une éventuelle SLNB.

-**B** : Une excision locale large avec des marges de 1 à 2 cm est réalisée comme traitement chirurgical primaire.

-**C** : Si la lésion est très grande et/ou située dans un site anatomique difficile, une biopsie incisionnelle (punch) peut être réalisée à des fins de diagnostic. Les marges d'excision sont choisies en fonction de l'épaisseur de Breslow de la tumeur (D) mais peuvent être légèrement modifiées pour assurer un résultat fonctionnel et esthétique satisfaisant.



*Figure 39: Arbre décisionnel du traitement chirurgical de la lésion primitive.[161]*

### **c-Limites chez la population pédiatrique :**

Bien que les directives actuelles pour les marges chirurgicales chez les adultes, basées sur la profondeur de Breslow, aient été extrapolées aux enfants, ces marges peuvent ne pas être réalisables ou même nécessaires pour les plus petits patients atteints de mélanome.

Comme le taux de récurrence locale est plus faible chez les enfants que chez les adultes (Le mélanome pédiatrique peut présenter un taux de récurrence locale inférieur à celui d'un mélanome adulte de même profondeur), il a été suggéré que les marges d'excision soient parfois réduites de quelques millimètres, si la chirurgie compromet les résultats esthétiques ou fonctionnels.

Les enfants ont été largement exclus de la plupart des essais sur le mélanome chez les adultes, il existe encore moins de données pour guider l'étendue des marges chirurgicales dans le mélanome pédiatrique. D'autres études spécifiques aux enfants sont nécessaires pour développer des directives spécifiques aux enfants.[164-165-166-167].

### ***3- La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle :***

Le mélanome peut se propager par voie lymphatique jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux, qui constituent le premier site de métastases. L'état des ganglions régionaux est important pour la stadification et le pronostic et est souvent déterminé par une SLNB, car jusqu'à 20 % des ganglions cliniquement négatifs peuvent abriter un mélanome et l'imagerie est inadéquate pour identifier les métastases ganglionnaires microscopiques.[168]

La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (SLNB) est une procédure mini-invasive de stadification qui permet d'identifier les patients présentant des métastases ganglionnaires subcliniques qui ont un risque plus élevé de récurrence et

qui peuvent bénéficier d'une résection ganglionnaire chirurgicale supplémentaire ou d'un traitement adjuvant.[169]

**a-Technique :**

Après l'injection du radiotracer colloïde de sulfure de technétium (Tc-99m) pour la SLNB, tous les sites ganglionnaires possibles et les zones intermédiaires doivent être visualisés dans des vues planes et/ou transversales, car il peut y avoir des ganglions sentinelles dans plusieurs sites ganglionnaires. La SLNB est généralement réalisée en même temps que l'excision locale large de la lésion primaire, et l'opération doit avoir lieu dans les 24 heures suivant l'injection du radiotracer, idéalement sous la même anesthésie pour les jeunes enfants qui nécessitent une sédation pour l'injection du radiotracer.

L'injection intradermique de colorant bleu autour de la lésion primaire dans la salle d'opération peut également être utilisée pour faciliter l'identification du ganglion sentinelle en conjonction avec le radiotracer, bien que des études récentes suggèrent que le colorant bleu n'est pas associé à une précision accrue du SLNB. Le bleu de méthylène et le bleu d'isosulfan sont les colorants bleus les plus fréquemment utilisés, le bleu de méthylène étant moins cher et associé à une meilleure visualisation par rapport au bleu d'isosulfan.[158]



*Figure 40: Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle avec identification et dissection du ganglion montrant une prise de colorant bleu.*

#### **b-Indications :**

Comme pour les marges d'excision locale larges, les indications de la SLNB sont basées sur les directives pour adultes.[158]

-Pour les mélanomes à faible risque avec une profondeur de la lésion primaire  $\leq$  0,8 mm et sans autres caractéristiques inquiétantes comme une ulcération, la SLNB peut être évitée.

-Il existe un consensus sur le fait que les lésions de mélanome pédiatrique d'une épaisseur  $\geq$ 1,0 mm doivent subir une SLNB, car plus d'un tiers des patients pédiatriques auront des ganglions sentinelles pathologiquement positifs.[170]

-Pour les lésions entre 0,8 et 1,0 mm et celles moins de 0,8 mm avec ulcération, la SLNB doit être proposée avec une discussion des risques et des bénéfices avec le patient et sa famille.[171]

-Pour les patients présentant une récurrence locale après une excision locale large primaire seule, la SLNB doit être envisagée, car elle a une valeur pronostique et

est réalisable d'après les données des patients ayant subi avec succès une cartographie lymphatique après une excision locale large. On manque toutefois de données spécifiques sur la précision de la SLNB pour la récurrence locale dans le cadre d'une excision locale large et d'une SLNB antérieures.[172-173]

-La SLNB a déjà été utilisée comme méthode d'évaluation du potentiel ou du comportement malin dans les lésions pathologiquement douteuses, y compris les lésions de spitz atypiques.[170]

### **c-Intérêt :**

La valeur de la SLNB en tant qu'information pronostique pour les patients adultes atteints de mélanome a été validée dans le Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-I), un vaste essai prospectif, qui a montré une amélioration de la survie à 10 ans chez les patients adultes dont la SLNB était négative par rapport à ceux dont les ganglions sentinelles étaient positifs pour le mélanome.[174]

Les données de l'étude de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) portant sur 261 patients de moins de 20 ans ayant subi une SLNB ont montré que l'espérance de vie à 7 ans était de 100 % chez ceux dont la SLNB était négative, contre 88 % chez ceux dont la SLNB était positive [175].

Les données de la NCDB (National Cancer DataBase) n'ont montré aucune différence dans la survie globale en fonction du statut du ganglion lymphatique sentinelle chez les enfants de moins de 11 ans, tandis que les enfants plus âgés de 11 à 20 ans présentaient une survie globale plus faible associée à une ablation du ganglion lymphatique sentinelle positive.[176]

Cependant, le taux plus élevé de patients positifs à la SLNB chez les jeunes pose des problèmes de traitement aux chirurgiens. Il n'est pas clair quels patients

devraient subir une SLNB, et lesquels pourraient être surveillés en toute sécurité par un examen clinique et une échographie.

Une autre étude portant sur 310 patients âgés de moins de 20 ans n'a pas non plus révélé de différence dans la survie des patients avec ou sans SLNB. Cependant, les auteurs de ces études considèrent la SLNB comme un outil de stadification important chez les jeunes patients, qui aide les oncologues à planifier les thérapies oncologiques médicales.[177-178]

#### **d-Complications :**

La SLNB présente une faible morbidité procédurale avec un taux de complication de 5% (le plus souvent un sérome, lymphoedème, thrombose veineuse profonde, infection avec retard de cicatrisation..).[158]

#### ***4- Curage complet des ganglions lymphatiques :***

Pour les patients présentant des métastases ganglionnaires régionales cliniquement évidentes, un curage ganglionnaire complet (CLND) est indiqué. Il y a cependant eu un changement de modèle dans la gestion des ganglions régionaux après une SLNB positive en l'absence de métastases ganglionnaires cliniquement ou radiologiquement évidentes. Conformément aux recommandations de l'époque, les patients de l'étude MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial- I) ont subi une CLND immédiate si le ganglion sentinelle démontrait un mélanome [174].

Cependant, les données de l'étude MSLT-II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial- II) ne suggèrent aucun avantage en termes de survie pour le CLND par rapport à l'observation des ganglions par échographie chez les patients adultes atteints de mélanome et présentant des métastases au ganglion sentinelle [179]. Il existe une raison supplémentaire d'éviter la CLND étant donné

les risques de complications associés à cette procédure [180]. Ces complications sont particulièrement morbides chez les jeunes patients.

Palmer et al ont rapporté que, chez les patients pédiatriques, une SLNB suivie d'une CLND a entraîné des complications dans 39% des cas, alors que des complications sont survenues chez 10,4% des patients recevant une SLNB sans CLND et chez 19% des patients recevant une excision large seule [180]. Ces taux de complications sont plus élevés que ceux trouvés dans une étude chez l'adulte (23,2% pour la CLND et 4,6% pour la SLNB)[181]. Le lymphoœdème était une complication courante dans les deux procédures chirurgicales, survenant plus fréquemment dans le groupe CLND que dans le groupe SLNB pour les patients pédiatriques et adultes [180]. Les dissections ganglionnaires inguinales sont associées à une plus grande morbidité que les dissections axillaires dans la littérature adulte et pédiatrique.[182-183]

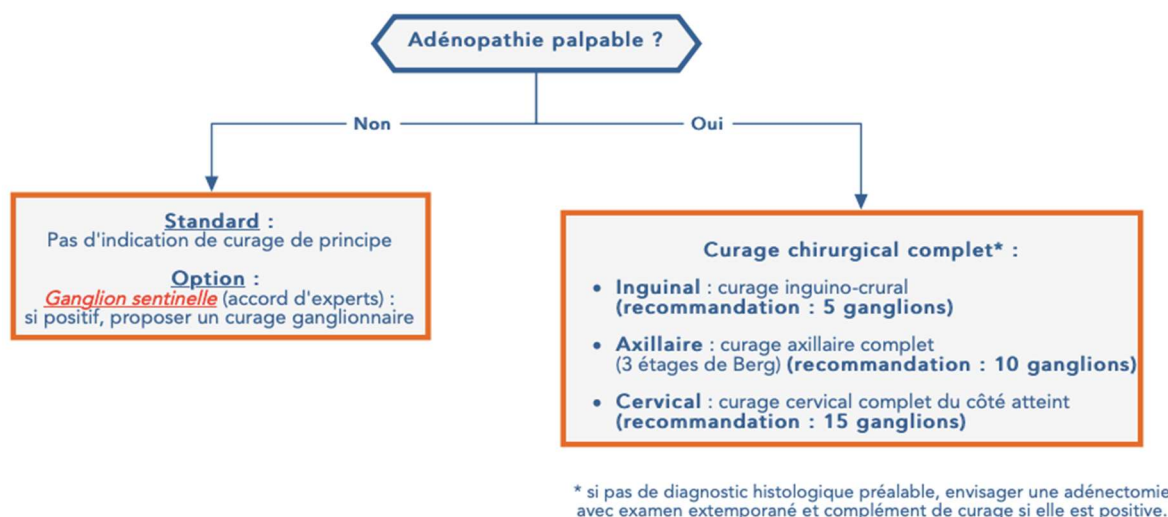
Compte tenu de l'incidence plus élevée de morbidité par rapport aux adultes, la CLND diagnostique chez les patients pédiatriques atteints de mélanome avec une SLNB positive doit être réservée aux cas ayant une probabilité plus élevée d'identifier des ganglions lymphatiques plus impliqués [179].

C'est pourquoi il est désormais recommandé d'effectuer un suivi par échographie et examen clinique (tous les 4 mois pendant les 2 premières années, tous les 6 mois pendant les années 3 à 5, et une fois par an après 5 ans) plutôt qu'un CLND de routine, afin de réduire la morbidité (par exemple, gonflement, douleur, déficience fonctionnelle et esthétique) résultant de la réalisation d'une chirurgie lymphatique. En revanche, le curage thérapeutique des ganglions lymphatiques (TLND) est effectué en présence de ganglions métastatiques détectés cliniquement.[184-185]

Rajoutant que “L’American Society of Clinical Oncology” et “Society of Surgical Oncology” recommandent désormais l’observation ou la CLND pour les patients adultes dont la SLNB est positive et qui ne présentent pas de caractéristiques à haut risque, notamment une extension extra capsulaire, plus de 3 ganglions sentinelles impliqués, plus de 2 aires ganglionnaires impliquées et une immunosuppression du patient [186]. Ces facteurs étaient des critères d’exclusion pour les essais cliniques, et la décision de procéder à une CLND ou à une observation rapprochée doit être prise après une discussion approfondie des risques et des avantages de chaque approche.

Les progrès en matière de soins résultant des essais cliniques sur le mélanome chez l’adulte, tels que MSLT-I et MSLT-II, soulignent l’importance de réaliser à l’avenir des études incluant des enfants afin d’optimiser les soins dans la population pédiatrique.[180]

Si l’intervention chirurgicale reste la pierre angulaire du traitement dans la maladie localisée, il est utile d’envisager également le rôle des traitement adjuvant dans les stades du mélanome métastatique.



**Figure 41: Arbre décisionnel du traitement en fonction de la présence ou non d’adénopathie palpable.[179]**

## *5- Options de reconstruction après la chirurgie d'un mélanome primaire :*

Bien que les marges d'excision très larges d'il y a quelques décennies aient été remplacées pour la plupart par des marges plus conservatrices, elles restent relativement radicales par rapport aux excisions pratiquées pour d'autres tumeurs malignes cutanées. L'ampleur de ces procédures ablatives va de petites plaies simples à de grandes plaies composites d'une grande complexité, avec des considérations fonctionnelles et esthétiques importantes.

En raison du rôle potentiellement curatif d'une excision large pour un mélanome cliniquement localisé, les marges chirurgicales recommandées ne doivent pas être systématiquement compromises.

Dans de tels cas, une procédure reconstructive est préférable à une excision chirurgicale potentiellement sous-optimale.

Les chirurgiens plastiques reconstructeurs sont un élément important de toute équipe d'oncologie prenant en charge des enfants atteints de mélanome ; leur fonction est de fournir un large éventail de services de réparation des plaies.

Lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner des plaies complexes, nécessitant des techniques avancées de reconstruction, une discussion multidisciplinaire approfondie est nécessaire, prenant en compte la stadification récente et l'imagerie à haute résolution avant de procéder.

En outre, il ne faut pas sous-estimer les conséquences du choix d'une mauvaise reconstruction ou de l'échec de la technique, le patient pouvant se retrouver avec la morbidité de plaies complexes au niveau de l'excision et du site donneur sans bénéfice clinique.

Enfin, il y a un taux de révision certain qui accompagne chaque technique employée. Le chirurgien reconstructeur doit conseiller les patients à cet égard et doit connaître les options disponibles lorsque ces situations se présentent.

#### **a-Principes de la chirurgie reconstructrice :**

Les objectifs de la reconstruction après ablation d'une tumeur cutanée sont d'obtenir une couverture stable des tissus mous et une cicatrisation rapide (idéalement en une seule étape), avec le moins d'inconvénients et de morbidité possible pour le patient, tout en conservant le contour, la texture, la couleur et la fonction de la région.

L'enseignement traditionnel consiste à gérer les défauts selon l'échelle reconstructive (Figure 42), qui met l'accent sur l'utilisation de la procédure reconstructive la plus simple pour corriger une condition particulière.

La majorité des défauts consécutifs à une excision large d'un mélanome cutané primaire peuvent être gérés efficacement selon ces principes, et le chirurgien plasticien doit être familiarisé avec la planification et l'exécution de greffes de peau en plus d'un répertoire limité mais efficace de lambeaux locaux.

Les nouvelles technologies élargissent les options de reconstruction. En particulier, les matrices dermiques acellulaires artificielles peuvent être utilisées avec succès dans les petits et grands défauts des tissus mous pour améliorer l'esthétique et la fonction. Les sites considérés à l'origine comme trop grands pour des greffes de pleine épaisseur peuvent maintenant être traités par un processus en une ou deux étapes qui produira une reconstruction durable, souple et moins susceptible de présenter une contraction importante.

En outre, l'utilisation et la portabilité croissantes de la thérapie des plaies par pression négative lors de la greffe de peau sur des surfaces multi-planaires et

mobiles complexes ont augmenté le taux de réussite de ces procédures, ce qui se traduit par une période de réadaptation plus courte pour ces patients. [187]

Une meilleure compréhension de l'anatomie vasculaire régionale a donné lieu à des techniques plus avancées de transfert de tissus locaux et régionaux.

Par exemple, il est désormais courant de disséquer le pédicule vasculaire perforant qui alimente un lambeau local de peau et de graisse sous-cutanée sans endommager ou sacrifier les tissus plus profonds, en particulier les muscles qui peuvent avoir une fonction importante dans la région. [188]

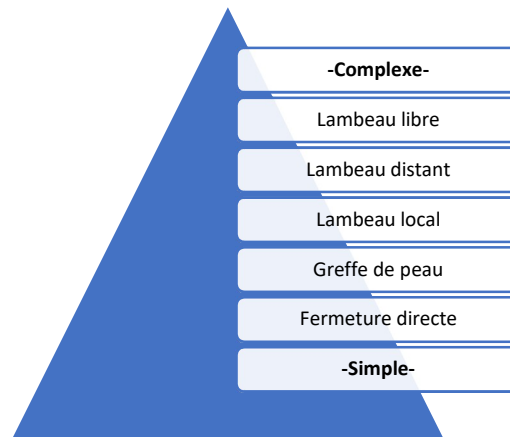
Le principal avantage de ces lambeaux " perforateurs " est qu'ils sont souvent moins volumineux que les lambeaux pédiculés traditionnels et qu'ils peuvent souvent être insérés sans nécessiter de reconstruction secondaire du défaut.

L'utilisation de la chirurgie microvasculaire et du transfert libre de tissus a facilité la réparation et la fermeture de défauts complexes en transplantant des tissus bien vascularisés et innervés selon les besoins. Bien que ces techniques soient complexes, les résultats esthétiques et fonctionnels peuvent être excellent. En outre, l'utilisation de lambeaux libres de perforations a encore amélioré les résultats pour ces patients en réduisant la morbidité du site donneur.[140]

Le respect strict de l'échelle de reconstruction ne permet pas toujours une réhabilitation optimale de tous les défauts, en particulier après la résection de récurrences avancées. Bien que presque tous les défauts puissent être traités en fin de compte par une greffe de peau, dans de nombreuses circonstances, le patient peut être mieux servi par une reconstruction plus sophistiquée.

Il incombe aux chirurgiens de connaître et d'être en mesure d'appliquer une grande variété de techniques allant de la plus simple à la plus avancée pour la reconstruction des défauts ; en outre, ces chirurgiens doivent être en mesure de fournir une couverture stable des tissus mous et de permettre aux patients de

maintenir leur qualité de vie et d'effectuer les activités normales de la vie quotidienne.



*Figure 42: Échelle de reconstruction. Les options de reconstruction vont généralement du simple au complexe.[189]*

#### **b- La fermeture directe :**

La fermeture primaire est la technique préférée lorsque le défaut le permet. Les dimensions d'un défaut qui permettent une fermeture primaire dépendent de la largeur entre les berges de la peau et de la région anatomique. La fermeture primaire est souvent possible pour des défauts d'une largeur allant jusqu'à 5 cm sur le tronc et sur certaines parties des extrémités proximales.

La technique de suture est un aspect important de toutes les fermetures de plaies. Les fermetures monocouches ou multicouches sont choisies en fonction du degré de tension générée par le rapprochement des berges de la peau.

Les incisions cutanées qui ne génèrent aucune tension sur les berges peuvent être fermées en une seule couche dans le cas des sutures incorporant le derme et l'épiderme. La plupart des excisions chirurgicales oncologiques génèrent au moins une tension légère à modérée et sont mieux fermées en couches avec l'utilisation

de sutures absorbables dans le derme et de sutures non absorbables dans l'épiderme. La fermeture dermique est importante car l'épiderme est la couche de résistance de la peau. Des sutures dermiques correctement placées se rapprocheront des bords de l'épiderme avec une tension minimale. Le rôle des sutures épidermiques est de maintenir le rapprochement des bords de la peau et d'améliorer l'apparence de l'incision après sa guérison.

Le choix du matériel de suture est basé sur l'emplacement du défaut et le degré de tension entre les berges de la peau. Le matériel de suture est classé comme résorbable ou non résorbable, et il est classé selon son épaisseur et son degré de résistance à la traction. Le choix du matériel de suture pour les structures cutanées varie en fonction de la localisation anatomique, de la tension et des préférences du chirurgien. Dans la région de la tête et du cou, on utilise généralement des sutures épidermiques non résorbables, dont l'épaisseur varie de 5-0 à 6-0. Pour le tronc, on utilise fréquemment des sutures dermiques résorbables dont l'épaisseur varie généralement de 2-0 à 4-0, avec des sutures non résorbables de 3-0 à 5-0 pour l'épiderme. Pour les mains et les pieds, les sutures dermiques sont généralement omises. Dans ces zones, l'épiderme est généralement fermé en une seule couche avec des sutures non résorbables 4-0 ou 5-0. Les agrafes cutanées sont souvent un complément utile à la fermeture de la peau, en particulier dans le cuir chevelu, ou pour fixer les pansements de greffe de peau, bien qu'elles puissent être inconfortables pour le patient au moment de leur retrait.

La durée pendant laquelle les sutures doivent rester en place dépend du degré de tension le long des berges cutanées rapprochées et de la localisation anatomique. Les sutures doivent rester en place pendant 10-14 jours après la fermeture des plaies soumises à une tension légère à modérée ou des plaies situées sur le tronc

et les extrémités. Les sutures situées dans la région de la tête et du cou peuvent être retirées en toute sécurité après 5 à 7 jours.

### **c- La Greffe de peau :**

Les tissus qui sont transplantés sans leur approvisionnement en sang inhérent sont appelés greffes. Un greffon peut être composé de divers tissus, dont la peau, la graisse, le cartilage, l'os et un composite d'un ou de plusieurs types de tissus. Le succès d'une greffe dépend de sa capacité à se revasculariser à partir du site receveur. Les facteurs qui peuvent entraver ce processus sont l'infection, les saignements, la mauvaise vascularisation du site receveur et certains troubles médicaux, tels que le diabète sucré, la stase veineuse, les radiations antérieures et les maladies nécessitant la prise de corticostéroïdes.

La greffe la plus couramment utilisée pour la reconstruction est la greffe de peau. Une greffe de peau est classée en épaisseur partielle (ou mince) ou totale, en fonction de la quantité de derme incorporée. L'adhérence de la greffe de peau et la revascularisation passent par différentes phases. Lors de l'application initiale, l'adhérence de la greffe se fait par la fibrine du derme et du site receveur. Le greffon est initialement nourri par un processus connu sous le nom d'imbibition plasmatique, qui implique la diffusion de nutriments du site receveur vers le greffon. La revascularisation du greffon se fait par un processus appelé inosculation, qui commence au quatrième ou cinquième jour. De petits vaisseaux sanguins provenant du site receveur entrent en contact avec le derme de la greffe de peau et se développent dans celui-ci. À ce moment-là, la couleur de la greffe de peau passe de pâle à rose, et la greffe semble viable. Cela se produit environ 7 jours après l'application de la greffe.

Les greffes de peau dépendent fortement de la qualité du lit receveur sous-jacent. Pour que la greffe de peau adhère et soit viable, le lit receveur doit être bien

vascularisé. La vascularisation de la greffe de peau se produit 3 à 5 jours après l'application. La néovascularisation artérielle commence à 3-4 jours, et la vascularisation veineuse se forme à environ 4-5 jours.

Les décisions concernant le choix d'une greffe de peau comprennent l'épaisseur, l'emplacement et la capacité à obtenir un aspect esthétique satisfaisant. L'épaisseur d'une greffe de peau peut varier et dépend des exigences du site receveur. Les greffes de peau d'épaisseur partielle vont généralement de 0,010 à 0,018 pouce et comprennent tout l'épiderme et une partie du derme. Les greffes de peau d'épaisseur totale sont généralement de 0,030 pouce (selon le site donneur) et comprennent l'épiderme et l'ensemble du derme.

Les propriétés contractiles de ces greffes de peau sont différentes et sont liées à la quantité de fibres élastiques situées dans le derme. Les greffes d'épaisseur partielle ont moins de fibres élastiques et ont tendance à se contracter moins que les greffes d'épaisseur totale au départ, mais elles se contractent généralement d'avantage au cours de la cicatrisation.

Les régions anatomiques qui sont souvent fermées par des greffes de peau d'épaisseur totale comprennent les doigts, les mains et le visage. Les greffes de peau d'épaisseur partielle sont généralement réservées au tronc et aux extrémités proximales.[140]

Les sites donneurs pour les greffes de peau sont variables et dépendent de l'épaisseur requise. Dans le cas des membres, **il faut insister sur le fait qu'il faut toujours prélever la greffe de peau sur le membre controlatéral pour éviter toute confusion entre métastases ganglionnaires et infection liée au greffon si le malade développe par la suite des adénopathies dans le cas où un curage ganglionnaire n'a pas été réalisé sur le membre atteint.**

La cicatrisation des sites donneurs se fait selon des mécanismes différents pour les greffes d'épaisseur totale et les greffes d'épaisseur partielle. Le site donneur de pleine épaisseur est principalement fermé et guérit par la formation d'une cicatrice. La cicatrisation du site donneur se produit par la migration des cellules épithéliales situées dans les unités pilo-érectiles de la peau. Ce processus prend généralement 2 à 3 semaines pour que l'épithélialisation soit complète.

Le soin local de la plaie du site donneur dépend de la taille de la greffe. L'utilisation d'un pansement occlusif transparent, tel que Tegaderm ou OpSite, est excellent pour les petits sites. Il fournit un environnement humide et permet une cicatrisation relativement indolore.

Les sites donneurs plus importants sont mieux gérés avec des pansements topiques non occlusifs, comme la gaze Xeroform. Ce pansement reste en place pendant 2 à 3 semaines jusqu'à ce que le site donneur soit entièrement réépithélialisé. Cette méthode de guérison nécessite un environnement local sec et est associée à un plus grand inconfort.

L'utilisation de nouveaux matériaux et techniques a élargi le rôle des greffes de peau pour la reconstruction des plaies de mélanome et autres défauts d'excision chirurgicale. Les greffes d'épaisseur totale sont souvent plus durables et plus souples en raison de la présence d'une quantité importante de derme dans le tissu.

**Pour nos deux malades, une greffe cutanée a été prélevé sur le membre controlatéral en même temps opératoire de l'exérèse locale large de la tumeur cutanée.**

#### **d- Les lambeaux :**

Les tissus transplantés avec leur approvisionnement en sang sont appelés des lambeaux. Les lambeaux sont classés sur la base de la composition des tissus et de l'apport sanguin. Les différentes catégories comprennent les lambeaux cutanés,

fascio-cutanés, musculaires, musculo-cutanés, osseux et ostéo-cutanés (Figure 43).

L'anatomie vasculaire d'un lambeau est dérivée soit directement par une artère et une veine (lambeau à profil axial), soit indirectement par le plexus sous-dermique (lambeau à profil aléatoire).

Les lambeaux sont ensuite classés en trois catégories : locaux, régionaux ou distants.[140]

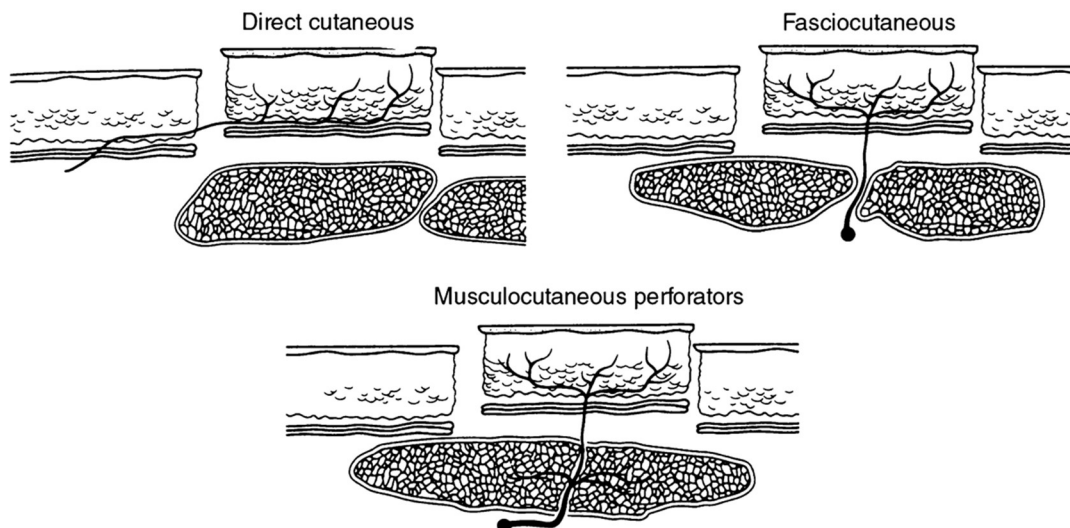
**Les lambeaux locaux** sont conçus de façon adjacente au défaut et mobilisés par divers moyens, dont la rotation, l'avancement et la transposition. (Figure 44,45)

**Les lambeaux régionaux** sont conçus à proximité du défaut, généralement dans le même territoire anatomique.

**Les lambeaux distants** sont conçus à distance du défaut, généralement en dehors du territoire anatomique.

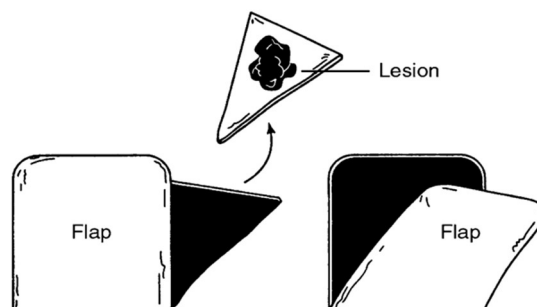
Les lambeaux régionaux et distants peuvent être mobilisés sous forme de lambeaux pédiculés ou de lambeaux libres.

**Les lambeaux pédiculés** sont conçus avec l'apport sanguin artériel et veineux intact, tandis que **les lambeaux libres** (parfois appelés transferts de tissus libres) nécessitent la division de l'artère et de la veine et une anastomose vasculaire au site du défaut. Cette méthode de transfert de tissu nécessite généralement l'utilisation d'un microscope opératoire pour l'anastomose vasculaire.

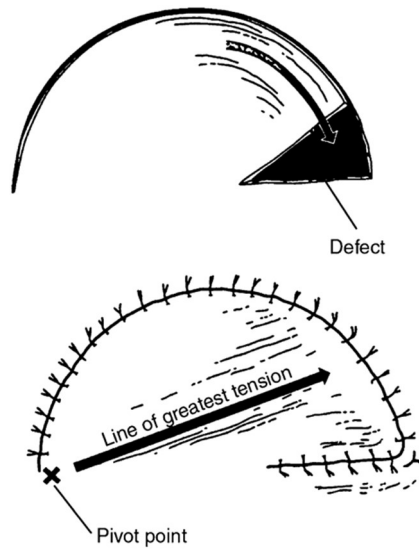


*Figure 43: Classification des lambeaux.*

La composition du lambeau est déterminée par le type de tissu et la nature de la vascularisation. Les lambeaux cutanés sont vascularisés par le plexus de vaisseaux sous-dermiques. Les lambeaux fascio-cutanés sont vascularisés par des vaisseaux qui ne traversent pas le muscle. Les lambeaux musculo-cutanés sont vascularisés par des vaisseaux qui traversent le muscle.[189]



*Figure 44: Le lambeau de transposition. Après l'excision de la lésion, le lambeau de transposition adjacent est dessiné, incisé, soulevé et mobilisé pour couvrir le défaut.[140]*



*Figure 45: Le lambeau de rotation-avancement. Le lambeau de rotation-avancement est dessiné et incisé. Les tissus sont mobilisés pour fermer le défaut acquis. Une petite contre-coupe est parfois nécessaire au niveau du point de pivot pour réduire la tension.[140]*

*Tableau VI: Les avantages et les inconvénients des options de l'échelle de reconstruction. Le choix de l'option dépend de la taille du défaut après la résection chirurgicale, des comorbidités médicales de la personne et des exigences fonctionnelles de la reconstru*

	Avantages	Inconvénients
Fermeture directe	-Simple	-Limitée par la largeur du défaut
Grefe de peau mince	-Simple -Couvre un grand défaut -Réalisé sous anesthésie locale	-Nécessite un lit vascularisé. -Défaut Cosmétique. -Se contracte, donc pas idéal sur les articulations. -Ne tolère pas bien la radiothérapie.
Grefe de peau totale	-Réalisé sous anesthésie locale -Pas de contracture -Meilleur aspect esthétique	-Taille du défaut limitée -Nécessite un lit vascularisé
Lambeau local	-Réalisée sous anesthésie locale ou générale -Meilleur aspect esthétique -Peut couvrir les structures vitales exposées -Rapide à réaliser	-Généralement de taille limitée, pour permettre une fermeture primaire du site donneur. -Complexité modérée
Lambeau régional	-Nécessite une anesthésie générale -Peut être une option pour les patients présentant des comorbidités médicales. -Le volume du lambeau peut combler les vides si nécessaire.	-Peut entraîner une morbidité du site donneur.
Lambeau libre	-Choix du lambeau adapté aux exigences du défaut -Peut être réinnervé pour procurer une certaine sensation. -Le volume du lambeau peut combler les vides si nécessaire.	-Chirurgie complexe avec risques associés.

## **B-Traitement adjuvant :**

La rareté du mélanome pédiatrique signifie que l'impact du traitement adjuvant chez les patients pédiatriques reste largement sous-étudié. Récemment, quelques études d'observation ont étudié la faisabilité du traitement adjuvant chez les enfants, et les essais chez les adultes ont de plus en plus inclus des patients adolescents.

Les options de traitement adjuvant comprennent l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Nous passons en revue la littérature actuelle concernant les thérapies médicales disponibles pour gérer le mélanome de stade avancé chez les patients pédiatriques. Le traitement systémique est indiqué pour les patients présentant une maladie régionale avancée ou métastatique à distance. Le traitement adjuvant a évolué d'une thérapie immunologique générique vers une approche de médecine de précision, intégrant un bon nombre des mutations génétiques connues associées au mélanome dans des stratégies de traitement ciblées. Cependant, les patients pédiatriques atteints de mélanome ont été absents de la plupart des essais prospectifs, et les stratégies de traitement actuelles pour les jeunes patients doivent à nouveau extrapoler à partir des données pour adultes. Le tableau 6 présente un résumé des thérapies systémiques applicables au mélanome avancé.

### *1-Maladie locorégionale :*

#### **a- L'interféron alpha :**

L'interféron alpha-2b (IFNa-2b) à dose faible ou intermédiaire administré comme traitement adjuvant du mélanome a déjà été utilisé pour les maladies à haut risque, mais n'a pas permis de démontrer une amélioration de la SG. De plus, si certains essais ont montré un bénéfice en termes de RFS, d'autres n'ont montré aucune différence [190-191] ; par conséquent, ce traitement pour le mélanome à haut risque n'est pas recommandé actuellement [192-193].

L'interféron à haute dose (**INTRON A**), qui comprend un mois d'induction intraveineuse suivi de 11 mois de traitement d'entretien par interféron sous-cutané, est le seul dosage d'IFN approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) fédérale en 1995 comme traitement adjuvant chez les patients adultes présentant un risque élevé de récurrence après une résection chirurgicale initiale du mélanome. Son approbation était basée sur les résultats de l'essai 1684 de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), un essai multicentrique pour les patients présentant un mélanome résecqué à haut risque qui a démontré une survie sans récurrence à 5 ans de 37% chez les patients traités par IFN $\alpha$  contre 26% dans le bras d'observation [194]. La survie globale (OS) à 5 ans était également améliorée dans le groupe IFN $\alpha$  (46%) par rapport au groupe d'observation (37%).

Les essais ECOG ultérieurs, E1690 et E1694, ont démontré des taux de survie sans rechute et de SG plus élevés chez les patients traités par IFN $\alpha$  [195, 196]. Une méta-analyse de 14 essais randomisés, incluant plus de 8000 patients a confirmé le rôle bénéfique de l'IFN $\alpha$  [197]. Les essais cliniques ont analysé différents dosages et schémas d'IFN $\alpha$ , l'IFN $\alpha$  à haute dose s'étant révélé le plus efficace pour retarder la progression, avec un rapport coût-efficacité favorable [198-199].

En résumé, les résultats de ces trois grandes études coopératives menées chez l'adulte, ainsi qu'un certain nombre de méta-analyses ultérieures, ont clairement conclu que la survie sans récurrence est améliorée avec l'ajout d'IFN $\alpha$ -2b à forte dose comme traitement adjuvant pour le mélanome à haut risque, mais que l'effet sur la survie globale n'est pas concluant [200-201].

Malgré l'absence de consensus, l'IFN $\alpha$ -2b à haute dose est actuellement recommandé comme option pour le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et III en dehors de la participation à un essai clinique.

Par la suite, la faisabilité et la toxicité de l'IFN $\alpha$  ont été évaluées chez des patients pédiatriques atteints de mélanome de stade III [202-203].

Dans une étude prospective de Navid et al. [203], 15 patients pédiatriques atteints de mélanome de stade III réséqué ont été initialement traités par un traitement d'induction à forte dose (20 millions d'UI/m<sup>2</sup> /jour, cinq fois par semaine pendant 4 semaines) suivi d'un traitement d'entretien à faible dose (10 millions d'UI/m<sup>2</sup> /jour, trois fois par semaine pendant 48 semaines). Les enfants ont présenté une meilleure tolérance au traitement par IFN $\alpha$  que les adultes, bien que des complications constitutionnelles, hématologiques et hépatiques similaires aient été observées dans les deux groupes d'âge [194]. Le nombre de patients nécessitant une réduction de la dose de médicaments était beaucoup plus faible dans l'étude pédiatrique : 26 % pendant l'induction et 20 % pendant l'entretien, contre un taux de réduction de 50 % chez les adultes. De plus, aucune toxicité fatale n'a été observée chez les patients pédiatriques, contrairement à 9 % des patients adultes qui ont développé des toxicités potentiellement mortelles, et à deux décès de patients adultes dus à une toxicité hépatique. Chao et al ont obtenu des résultats similaires dans le cadre d'une étude rétrospective d'enfants atteints de mélanome invasif qui se sont présentés à l'Université du Michigan. Seul un patient pédiatrique (9 %) a nécessité une modification du traitement par IFN $\alpha$  dans leur étude, alors que la moitié des patients adultes ont eu besoin d'un report ou d'une réduction de dose [204]. Une autre étude rétrospective menée par Shah et al à l'Hospital for Sick Children a rapporté cinq patients pédiatriques atteints de mélanome cutané et traités par interféron adjuvant à forte dose. Le traitement a été toléré, avec deux patients nécessitant une réduction de la dose pendant la phase d'induction en raison d'une

toxicité hématologique sévère, deux patients nécessitant une réduction de la dose pendant le traitement d'entretien en raison d'une hépatotoxicité, deux patients signalant des troubles de l'humeur et un patient présentant un amincissement des cheveux [205]. Dans l'ensemble, ces études ont suggéré que le traitement par IFN $\alpha$  chez les patients pédiatriques atteints de mélanome était associé à une toxicité prévisible mais gérable.

#### **b- PEG-IFN $\alpha$ :**

L'attachement covalent du polyéthylène glycol (PEG) (**SYLATRON**) à l'IFN $\alpha$  permet des injections moins fréquentes pour les patients et a le potentiel d'augmenter l'efficacité du traitement. La pégylation des protéines est une stratégie couramment utilisée pour retarder la clairance et réduire l'immunogénicité [206]. En effet, il a été démontré que la pégylation de l'IFN $\alpha$  augmente significativement sa demi-vie plasmatique de 4 à 40 h, nécessitant ainsi des administrations moins fréquentes [207]. En réduisant la fréquence d'administration, le PEG-IFN $\alpha$  améliore l'équilibre bénéfice-toxicité [208]. Cette constatation est soutenue par des études précliniques et cliniques qui démontrent une efficacité maintenue ou dépassée du PEG-IFN $\alpha$  par rapport à l'IFN $\alpha$  conventionnel, avec un profil de sécurité préservé [209, 210]. La FDA a approuvé le PEG-IFN $\alpha$  en 2011 pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome à ganglions positifs réséqués, suite aux résultats de l'essai 18991 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [208]. Cette étude a montré que le traitement à long terme par PEG-IFN $\alpha$  améliorerait la survie sans récurrence par rapport à l'observation seule, mais aucun bénéfice en termes de SG n'a été démontré. Bien qu'un tiers des patients n'aient pas terminé le traitement en raison de la toxicité, la sécurité du PEG-IFN $\alpha$  était acceptable et supérieure à celle de l'IFN $\alpha$  standard à forte dose.

Contrairement à l'IFN $\alpha$  à forte dose, la toxicité du PEG-IFN $\alpha$  n'a pas augmenté avec la durée du traitement [195].

Navid et al ont étudié l'utilisation pédiatrique du PEG-IFN $\alpha$  pour explorer sa faisabilité et sa sécurité chez les enfants atteints de mélanome à haut risque. Au total, 23 enfants ont subi une phase d'induction de 4 semaines avec un IFN $\alpha$  non pégylé intraveineux de 20 millions d'unités/m<sup>2</sup> /jour cinq fois par semaine. Cette phase a ensuite été suivie d'une phase d'entretien de 48 semaines, au cours de laquelle les mêmes patients ont reçu 1  $\mu$ g/kg de PEG-IFN $\alpha$  par voie sous-cutanée chaque semaine.[202]

L'utilisation du PEG-IFN comme traitement d'entretien hebdomadaire chez les patients pédiatriques a montré un avantage par rapport à l'IFN non pégylé en termes d'exposition et de toxicité. Les complications chez les enfants avec le PEG-IFN $\alpha$  différaient de celles chez les adultes. Dans l'essai EORTC 1899 chez les adultes, les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observées étaient la fatigue (16 %) et les anomalies de la fonction hépatique (11 %), tandis que la neutropénie (35 %) était plus importante chez les enfants.

Un essai de phase II (NCT00539591) étudie le PEG-IFN $\alpha$  en association avec le témozolomide dans le traitement des enfants atteints de mélanome à haut risque est toujours en cours, les résultats n'ont pas encore été communiqués.[211]

### *2-Maladie en transit :*

Pour les métastases en transit ne pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale, la perfusion et l'infusion de membres isolés sont des techniques qui permettent d'administrer de fortes concentrations de chimiothérapie à l'extrémité affectée, évitant ainsi une exposition systémique [212-213].

De fortes doses de melphalan associées à l'actinomycine-D ou au TNF-alpha sont le plus souvent utilisées pour ces techniques[214-215]. Des taux de réponse complète compris entre 31 % et 63 % ont été observés, avec des avantages associés en termes de durée de vie [216].

### ***3-Maladie métastatique :***

Le pronostic des patients atteints de mélanome métastatique de stade 4 a toujours été mauvais, avec une survie médiane de moins d'un an et une survie à 5 ans de moins de 10 % .Bien que ces statistiques se soient améliorées grâce aux récentes combinaisons thérapeutiques actuelles, la survie globale à 5 ans des patients atteints de la maladie métastatique est encore de 23 %.[217-218]

Le traitement au stade métastatique doit toujours être discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui réunit plusieurs médecins de spécialités différentes (dermatologue, chirurgien, oncologue et radiothérapeute).

#### **a- Interleukine-2 :**

En plus de l'IFN $\alpha$ , l'interleukine (IL)-2 recombinante a été efficace pour induire des réponses antitumorales chez les adultes atteints de mélanome, avec des taux de réponse globaux de 15 à 20 % [219-220].

L'IL-2 a été approuvée par la FDA pour le mélanome cutané de stade IV en 1998, et elle n'est pas utilisée dans le cadre d'un traitement adjuvant du mélanome. Elle agit comme un facteur de croissance et un activateur des cellules T, entraînant une augmentation du nombre et de l'activité des cellules T cytotoxiques. L'IL-2 contribue également à la synthèse du facteur de nécrose tumorale, de l'IL-1, de l'IL-6 et de l'IFN- $\gamma$  qui peuvent jouer un rôle dans la réponse immunitaire antitumorale de l'hôte.

Une étude de phase I a exploré la toxicité de l'IL-2 administrée à des patients pédiatriques atteints de tumeurs malignes réfractaires et a révélé que la perfusion

continue d'IL-2 à des doses allant jusqu'à  $30 \times 10^8$  UI/m<sup>2</sup>/jour pouvait être administrée en toute sécurité aux enfants [221]. Un essai ultérieur de phase II a démontré que l'IL-2 induisait l'activation immunologique précédemment observée chez les adultes, avec une augmentation médiane de 7,2 fois du nombre absolu de lymphocytes [222]. Étant donné qu'un seul patient atteint de mélanome a été recruté dans l'étude de 17 patients, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité potentielle de l'IL-2 pour le mélanome en particulier.

### **b-Inhibiteurs de points de contrôle (Immune Checkpoint Inhibitors) :**

Le développement récents de nouveaux agents pour le traitement du mélanome métastatique chez les adultes ont fourni quelques raisons d'être optimiste.

Les immunothérapies par inhibiteurs de points de contrôle ont donné des résultats prometteurs chez les adultes atteints de mélanome, et plusieurs médicaments ont été approuvés pour une utilisation chez les adultes, notamment l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab, ainsi que l'utilisation combinée de l'ipilimumab et du nivolumab.

#### *b-1-Anti-CTLA-4 :*

L'Ipilimumab (**YERVOY**) est un anticorps monoclonal recombinant humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), bloquant la régulation négative des voies des lymphocytes T qui préviennent l'auto-immunité. Ce médicament renforce l'activité et la prolifération des cellules T et est utilisé pour augmenter les réponses immunitaires antitumorales.

L'utilisation de l'ipilimumab a été approuvée par la FDA en 2011 à la suite de l'essai EORTC 18071, qui a démontré un taux de récurrence du mélanome significativement plus faible que celui du placebo [223].

En outre, l'administration d'ipilimumab à raison de 10 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 3 ans en tant que traitement adjuvant a amélioré de manière significative la survie sans récurrence.

Bien qu'aucune étude n'ait directement comparé l'ipilimumab à l'IFN $\alpha$ , l'ampleur du bénéfice en termes de SG avec l'ipilimumab a conduit à l'utilisation préférentielle de cet agent pour les patients présentant une maladie de stade III. Un large éventail d'effets indésirables liés au système immunitaire a été rapporté avec le traitement par ipilimumab, y compris des effets gastro-intestinaux, hépatiques et endocriniens.

Un essai clinique de phase I a évalué la sécurité et la toxicité de l'ipilimumab chez 33 enfants atteints de tumeurs solides avancées, démontrant une toxicité et des profils pharmaco-cinétiques similaires à ceux rapportés dans les études chez l'adulte [224]. Sur 12 patients atteints de mélanome, aucune réponse objective n'a été notée.

Les toxicités limitant la dose observées à 5 mg/kg comprenaient une pancréatite, une pneumonie, une colite, des endocrinopathies et une hépatite [224]. Cependant, les complications de grade 2 ou plus liées à l'ipilimumab n'ont pas été observées à des doses  $\leq 3$  mg/kg.

Dans l'essai clinique de phase II de l'ipilimumab chez 12 adolescents atteints de mélanome, deux patients ont eu une réponse partielle et un a eu une maladie stable [225]. Ces résultats ont finalement incité la FDA à approuver l'utilisation du traitement par ipilimumab en juillet 2017 pour les patients pédiatriques atteints de mélanome non résecable ou métastatique.

### *b-2-Inhibiteurs de PD-1 :*

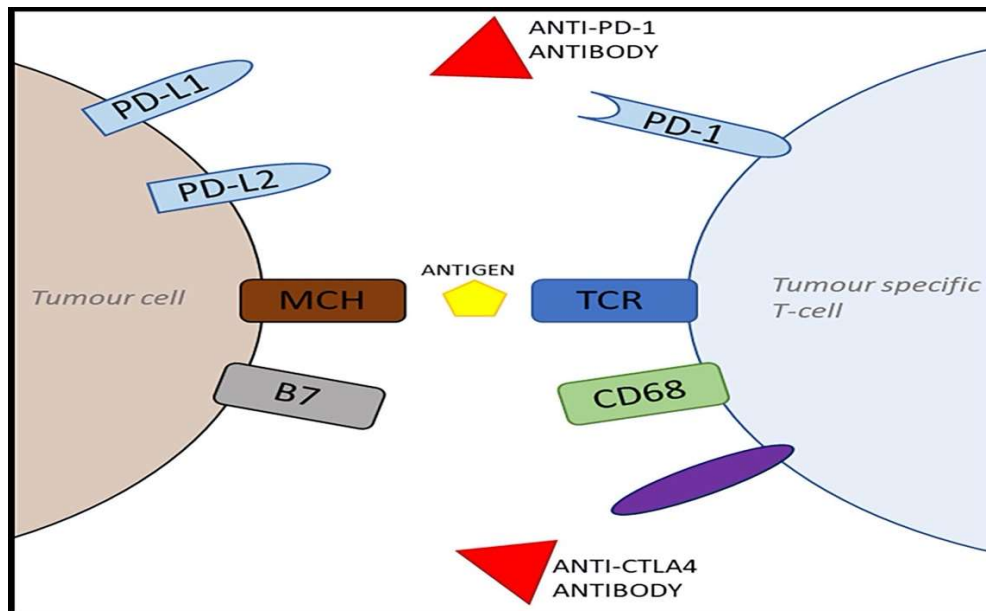
La mort programmée (PD) et le ligand de mort programmée (PDL) sont des protéines exprimées à la surface des cellules et, à ce titre, deviennent des cibles intéressantes pour le traitement de plusieurs tumeurs malignes, dont le mélanome. Les inhibiteurs de PD et PDL constituent un groupe d'inhibiteurs de points de contrôle conçus pour empêcher les cellules tumorales d'échapper au système immunitaire de l'organisme en bloquant l'interaction entre les récepteurs PD-1 des cellules T et le ligand PDL-1 de la tumeur [226].

Le pembrolizumab et le nivolumab ont été approuvés par la FDA pour le traitement des adultes atteints de mélanome de stade III et IV non résecable, sur la base des résultats de multiples essais cliniques démontrant leur sécurité et leur efficacité [227-228].

Un essai de phase III a démontré une survie supérieure chez les patients adultes atteints de mélanome avancé recevant du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab, avec un profil de toxicité plus favorable [227]. L'efficacité du pembrolizumab chez les patients pédiatriques atteints de mélanome avancé fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase I/II visant à évaluer la toxicité et l'efficacité (NCT02332668) [229].

Diverses combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont également à l'étude. Une étude de phase III a montré que l'association nivolumab plus ipilimumab améliorait le pronostic par rapport à l'ipilimumab seul. Par exemple, des patients adultes atteints d'un mélanome avancé non traité ont eu une survie médiane sans progression de 11,5 mois avec le traitement combiné, mais seulement 2,9 mois avec l'ipilimumab seul [230]. Le schéma d'association de l'ipilimumab et du nivolumab est actuellement évalué dans le cadre d'un essai

clinique de phase II (NCT02304458) visant à déterminer son efficacité chez les enfants et les adolescents [231].



*Figure 46: Illustration schématique du mécanisme de la thérapie anti-PD-1 et de la thérapie anti-CTLA4. TCR = récepteur des cellules T, CMH = complexe majeur d'histocompatibilité.[232]*

### **c-Thérapies ciblées :**

Parmi les autres options thérapeutiques figurent les thérapies ciblées contre les agents de la voie de signalisation des protéines activées par des agents mitogènes (mitogen-activated protein MAP), comme les inhibiteurs de BRAF et de MEK [233]. Plusieurs thérapies ciblées sont autorisées chez les adultes atteints de mélanome métastatique, notamment les combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et de MEK ; encorafenib et binimetinib, vemurafenib et cobimetinib, et dabrafenib et trametinib.

La sérine/thréonine kinase B-Raf, également connue sous le nom de proto-oncogène BRAF, fait partie de la voie RAS/RAF/MEK/ERK de la protéine kinase mitogène/activée (MAPK) ou du signal extracellulaire régulé (ERK).

Cette voie est activée par des stimuli extracellulaires, tels que les facteurs de croissance, régulant ainsi la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. Avec la mutation BRAFV600E, B-Raf est constamment activé sans signaux externes, ce qui entraîne une activation constitutive de la voie de signalisation ERK MAPK et une prolifération déséquilibrée de la population de cellules porteuses de la mutation.[234]

La mutation BRAF la plus courante est BRAFV600E, que l'on retrouve dans environ 85 % des mélanomes mutés BRAF. La deuxième mutation BRAF la plus courante est BRAFV600K, qui représente environ 8% des mélanomes mutés BRAF.[235,236]

L'opinion actuelle est qu'en plus des mutations de la voie MAPK, les mélanocytes ont également besoin d'autres changements génétiques ou épigénétiques, tels que des mutations dans l'un des gènes suppresseurs de tumeurs, pour finalement évoluer vers un mélanome malin.[113,114,115,234]

À cet égard, l'analyse IHC de BRAFV600E dans les mélanomes est importante et réalisable en milieu clinique, et le statut mutationnel de BRAF (figure 44) est également recommandé pour être analysé de manière systématique dans les mélanomes primaires par les directives 2021 du Finnish Melanoma Group.[127,129] .

#### *c-1-Inhibiteurs de BRAF :*

La thérapie ciblée est potentiellement bénéfique pour les patients atteints de mélanome dont les tumeurs portent la mutation BRAF V600E. Une analyse génomique des mélanomes de l'enfant et de l'adolescent a identifié une mutation

BRAFV600 activatrice dans 13 sur 15 cas de mélanomes conventionnels de l'adolescent, et cette mutation n'était pas évidente dans les mélanomes issus de CMN ou les mélanomes de Spitz [237].

Le vémurafenib (**ZELBORAF**) est un agent thérapeutique qui inhibe le BRAF muté mais pas le BRAF non muté et il a été le premier qui a montré un bénéfice clinique significatif dans le traitement du mélanome.[238- 239]

Le vémurafénib est actuellement approuvé par la FDA pour le traitement du mélanome métastatique ou non résecable présentant la mutation BRAF. Un essai clinique de phase I chez des enfants a démontré que ce médicament était sûr, et des études de phase précoce sont en cours pour déterminer la tolérance et l'efficacité dans ce groupe d'âge [240].

Malgré le rôle bénéfique potentiel du vemurafenib, son utilisation présente certaines limites inhérentes. Tout d'abord, les réponses aux inhibiteurs de BRAF sont souvent de courte durée en raison du développement d'une résistance par l'activation alternative de la voie MAP kinase [241]. De plus, les inhibiteurs de BRAF peuvent entraîner le développement de complications, telles que des tumeurs cutanées secondaires, car le médicament peut paradoxalement activer les voies de la MAP kinase dans les cellules avec BRAF de type non muté [242, 243]. Le deuxième inhibiteur de BRAF utilisé en clinique, le dabrafénib (**TAFINLAR**), a également montré une amélioration de la survie chez les patients atteints de mélanomes mutés BRAF.<sup>131</sup> Lorsqu'il est utilisé chez les patients atteints de mélanomes mutés BRAFV600E et BRAFV600K, la thérapie combinée du dabrafénib et de l'inhibiteur MEK trametinib a montré un bénéfice par rapport à la monothérapie avec le dabrafénib. Dans les thérapies par vemurafenib et dabrafenib, la positivité de BRAFV600E ou BRAFV600K est fortement associée à une meilleure survie.[239,244]

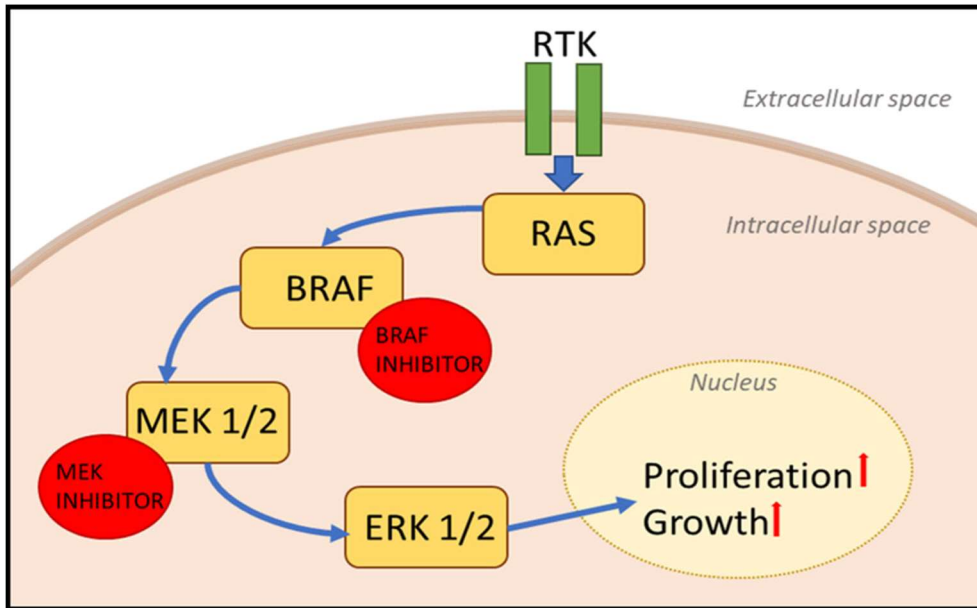
### *c-2-Inhibiteurs de MEK :*

MEK1 et MEK2 sont d'autres cibles de la voie de transduction du signal MAP kinase qui font l'objet d'un traitement chez les patients atteints de mélanome muté BRAF.

Le sélumétinib a été le premier inhibiteur sélectif de MEK à être évalué dans le cadre d'un essai clinique chez des patients atteints de mélanome métastatique. Il a permis d'obtenir un taux de réponse objective chez les patients porteurs de mutations de BRAF, mais pas dans les tumeurs de type non muté, ce qui souligne l'intérêt des agents thérapeutiques ciblés sur les tumeurs [245].

Le tramétinib est un inhibiteur de MEK1 et MEK2 qui s'est récemment révélé bénéfique à la chimiothérapie chez les adultes dans une étude ouverte de phase III, avec une amélioration significative de la SG à 6 mois (81 % contre 67 %) [246]. Cet agent a été approuvé par la FDA pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec des mutations spécifiques de BRAF mais n'est pas actuellement approuvé pour une utilisation chez les enfants. Des essais de phase I spécifiques aux enfants sont en cours.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les combinaisons efficaces de ces thérapies ciblées chez les patients pédiatriques atteints de mélanome ; à l'heure actuelle, il n'existe pas de données spécifiques aux enfants utilisant une thérapie ciblée, bien que des essais soient en cours.



*Figure 47: Illustration schématique de la voie RAS/RAF/MEK/ERK indiquant les points d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK. RTK = Récepteur tyrosine kinase.[232]*

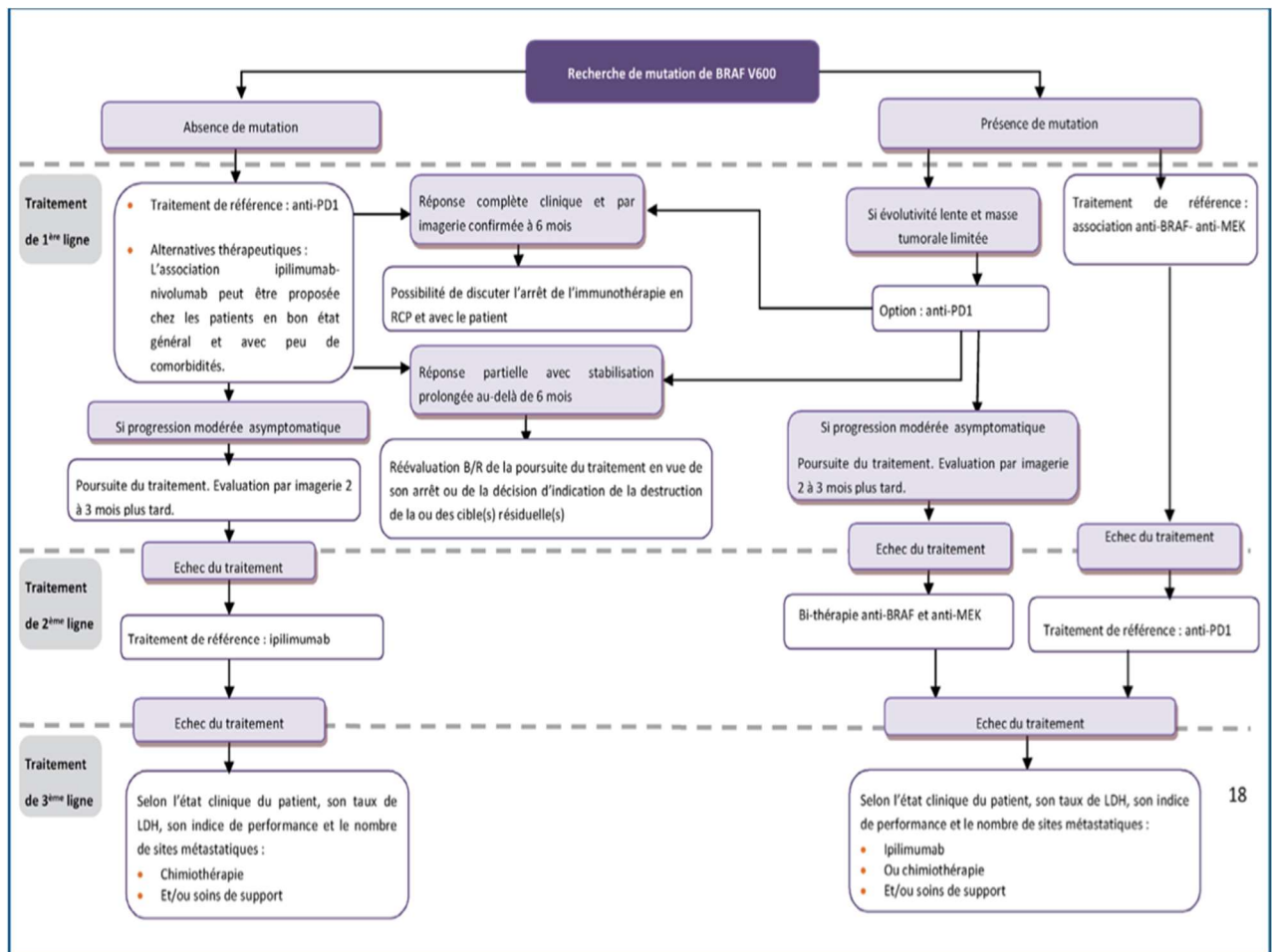


Figure 48: Arbre décisionnel thérapeutique selon le statut mutationnel de BRAF des mélanomes cutanés métastatiques non résecables. [247]

### d-Chimiothérapie :

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première intention pour le mélanome pédiatrique avancé car elle ne présente aucun avantage thérapeutique et ses effets indésirables sont importants par rapport aux autres approches.

Bien que la chimiothérapie ne soit pas privilégiée dans les algorithmes de traitement récents, certaines données soutiennent les effets modestes de la chimiothérapie dans le mélanome pédiatrique.

Hayes et Green [248] ont démontré un certain bénéfice de la chimiothérapie combinée utilisant le cyclophosphamide, la vincristine et la dactinomycine pour le traitement des enfants atteints de mélanome métastatique.

Les données d'une autre petite série ont montré quelques réponses à la dacarbazine dans le mélanome infantile à haut risque [249]. La dacarbazine est un agent alkylant et est la seule chimiothérapie approuvée par la FDA avec une indication pour le traitement du mélanome métastatique chez l'adulte.

La perfusion de L-phénylalanine dans un membre isolé s'est également avérée efficace pour obtenir une réponse clinique chez des patients pédiatriques atteints d'un mélanome des membres localement avancé et non résécable [250].

#### **e-Radiothérapie :**

Il n'y a pas de preuve que la radiothérapie adjuvante puisse réduire le taux de récurrence locale, qui peut être élevé dans certaines localisations (tête et cou). Elle peut être envisagée en cas de mélanome desmoplastique, avec neurotropisme, en cas de berges envahies non accessibles à une révision chirurgicale, et en cas de récurrence locale après une chirurgie primaire.

Chez les patients atteints de mélanome, la radiothérapie est le plus souvent administrée dans un cadre palliatif, en particulier pour les métastases ganglionnaires, satellites et en transit qui ne sont pas résécables ou qui ont progressé malgré un traitement systémique, et pour la gestion des métastases cérébrales.[251]

Cependant, selon les directives de gestion du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), l'irradiation primaire d'un mélanome cutané n'est recommandée que chez les patients médicalement inopérables ou si une résection locale large est associée à une morbidité inacceptable.

En outre, les données d'essais randomisés soutiennent la radiothérapie post-opératoire pour les patients atteints de mélanome présentant un risque élevé de rechute ganglionnaire.

L'étude historique TROG (ANZMTG 01.02/TROG 02.01) a rapporté un taux de rechute ganglionnaire de 36% après 6 ans d'observation suite à un curage ganglionnaire, qui a été réduit à 21% par la radiothérapie ganglionnaire post-opératoire (PORT= postoperative nodal radiotherapy), soit un odds-ratio de 0,52 sans aucun impact sur la survie globale. Le PORT des ganglions cervicaux et axillaires n'a pas été associé à une toxicité ; cependant, le PORT des ganglions inguinaux a doublé l'incidence observée du lymphœdème de la jambe, qui est passée de 7 % après la chirurgie seule à 15 %.

Les facteurs de risque nodaux associés à un bénéfice clinique du PORT sont les suivants :[252]

**Propagation extra capsulaire,  $\geq 1$  ganglion parotidien,  $\geq 2$  ganglions cervicaux ou axillaires,  $\geq 3$  ganglions inguino-fémoraux ,  $\geq 3$  cm ganglion cervical ou axillaire ,  $\geq 4$  cm ganglion inguino-fémoral.**

Au total, la place de la radiothérapie dans la prise en charge du mélanome doit être discutée au cas par cas en fonction de la situation clinique.

#### **f-Autres thérapies :**

D'autres approches thérapeutiques pour le traitement adjuvant du mélanome pédiatrique sont actuellement à l'étude.

Il s'agit notamment d'un vaccin dérivé des propres cellules tumorales du patient qui est génétiquement modifié pour sécréter le granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) afin d'inhiber la prolifération de la tumeur du patient (NCT00258687). Il s'agit d'une stratégie potentiellement bénéfique car le GM-

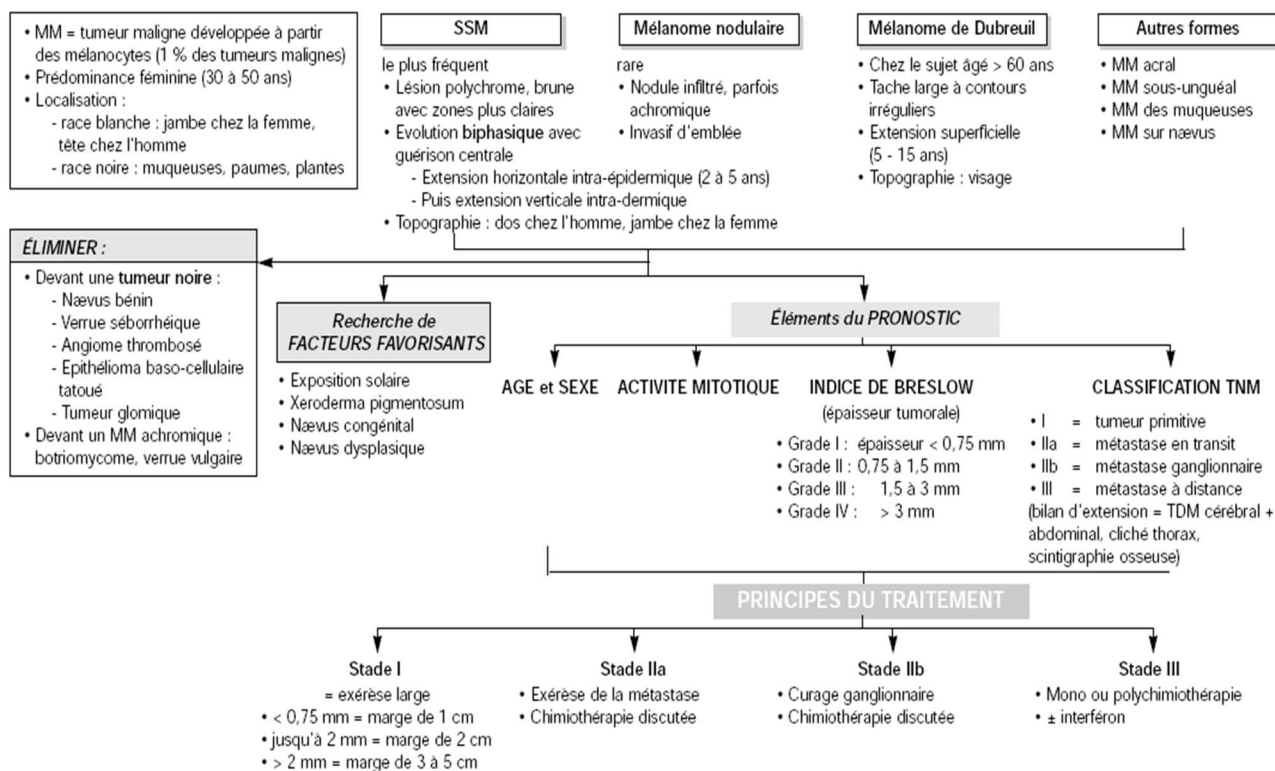
CSF augmente les taux de monocytes/macrophages chez les patients atteints de cancer, améliorant ainsi leur capacité à éliminer les cellules cancéreuses [253].

Cette étude de phase I évalue également le profil de sécurité du vaccin, en particulier les effets indésirables potentiels causés par l'administration d'un vaccin dérivé des propres cellules cancéreuses d'un individu.

Une autre étude récente de phase I/II a évalué l'efficacité du talazoparib et du témozolomide dans le traitement de patients pédiatriques atteints de mélanome, respectivement ; un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) et un agent chimiothérapeutique (NCT02116777). On suppose que l'association de ces deux agents pourrait donner des résultats prometteurs dans le traitement des jeunes patients atteints de tumeurs malignes réfractaires ou récurrentes.

**Tableau VII :Traitements systémiques disponibles pour le mélanome avancé.[158]**

<b>Médicament</b>	<b>Mécanisme d'action/cible</b>	<b>Application</b>
-Interferon alpha2b	-Cytokine immunorégulatrice multifonctionnelle, stimule les cellules B, active les cellules NK.	-Mélanome de stade IIB et III
-Melphalan	-Agent alkylant inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN.	-Mélanome régionalement avancé utilisé en perfusion/infusion de membre isolé.
-Dacarbazine	-Méthylation de la guanine dans les brins d'ADN, empêchant la division cellulaire.	-Mélanome métastatique
-Ipilimumab	-Anticorps monoclonal contre CTLA-4.	-Mélanome de stade III ou métastatique non résecable.
-Nivolumab	-Anticorps monoclonal contre PD-1.	-Mélanome de stade III ou métastatique non résecable.
Pembrolizumab	-Anticorps monoclonal contre PD-1.	-Mélanome de stade III ou métastatique non résecable
-Vemurafenib	- Inhibiteur de BRAF.	- Mélanome de stade III ou métastatique non résecable présentant une mutation BRAF V600E.
- Dabrafenib	- Inhibiteur de BRAF.	- Mélanome de stade III ou métastatique non résecable présentant une mutation BRAF V600E.
- Selumetinib	- Inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2 (en aval de la voie BRAF/MAPK/ERK).	- Mélanome à mutation activatrice de BRAF positif
- Trametinib	-Inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2 (en aval de la voie BRAF/MAPK/ERK).	-Mélanome métastatique muté V600E
-Imatinib	-Inhibiteur ciblé de c-KIT.	-Mélanome muté par c-kit



**Figure 49: Arbre décisionnel résumant la conduite à tenir devant une tumeur cutanée noire.**

## 8-PRONOSTIC :

Comme pour le mélanome adulte, les prédicteurs les plus importants du pronostic du mélanome pédiatrique sont l'épaisseur de la tumeur, la présence d'une ulcération et le stade au moment du diagnostic [155,25] : L'analyse d'un registre international de 365 patients âgés de 1 à 21 ans atteints de mélanome invasif a rapporté un taux de survie globale à 10 ans de 81 % ; le taux de survie était de 100 % pour les patients jusqu'à 10 ans, de 70 % pour les patients âgés de 10 à 15 ans et de 80 % pour les patients âgés de 15 à 20 ans[155]. L'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic était fortement associée à la

survie à 10 ans, avec 97 % de survie chez les patients présentant des lésions < 1 mm et 80 % chez les patients présentant des lésions >4mm.

Une étude prospective italienne portant sur 54 patients atteints de mélanome âgés de moins de 18 ans a révélé une survie globale à cinq ans de 85 %. La survie était corrélée au stade tumoral et à l'ulcération [25].

Dans une autre étude portant sur 100 patients âgés de 11 à 22 ans atteints de mélanomes conventionnels et suivis pendant une durée médiane de 7,6 ans, 16 patients ont développé une récurrence et 8 sont finalement décédés des suites du mélanome [156]. La survie globale à 20 ans, le taux de récurrence et la mortalité spécifique au mélanome étaient respectivement de 77, 34 et 20 %. Sur les 21 patients qui ont subi une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle, tous étaient négatifs et aucun n'a développé de récurrence.

L'issue fatale du mélanome pédiatrique peut se produire avec une variété de types de présentation et est plus fréquente chez les patients diagnostiqués à l'adolescence qu'à l'enfance [157].

## **9-SUIVI ET SURVEILLANCE :**

Les protocoles de suivi du mélanome pédiatrique s'alignent sur les recommandations pour les adultes concernant l'examen régulier de la peau du corps entier et la surveillance des ganglions lymphatiques pour évaluer la récurrence ou les métastases.

Les avantages potentiels de la surveillance radiologique (une détection plus précoce peut conduire à un meilleur pronostic en cas de récurrence) doivent être mis en balance avec les inconvénients potentiels (exposition accrue aux radiations ionisantes des scanners ou PET, coût, anxiété).

La surveillance à l'aide de rayonnements ionisants (TDM ou tomographie par émission de positons [TEP]) est généralement moins agressive que chez les adultes en raison des préoccupations relatives à l'impact cumulatif de l'exposition aux rayonnements [254]. En général, un examen physique portant une attention particulière aux récives régionales est effectué tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, suivi d'examens annuels par la suite.

### **10-PRÉVENTION ET SENSIBILISATION :**

Bien que les interventions visant à réduire l'exposition individuelle aux rayons ultraviolets (UV) soient universellement recommandées pour la prévention primaire du mélanome, leur impact sur le risque de mélanome chez les patients présentant des nævus congénitaux géants ou prépubères est incertain. Néanmoins, étant donné que l'enfance et l'adolescence sont des périodes critiques pour établir et pratiquer des comportements de protection solaire qui peuvent modifier le risque futur de mélanome, les patients et/ou les parents devraient être éduqués pour adopter des comportements de "soleil sûr".

Sur la base des preuves des avantages des interventions de conseil comportemental sur les parents d'enfants, les adolescents et les jeunes adultes, l'United States Preventive Services Task Force (USPSTF) recommande de conseiller les jeunes adultes, les adolescents, les enfants et les parents de jeunes enfants sur la réduction de l'exposition aux rayons UV pour les personnes âgées de 6 mois à 24 ans ayant un type de peau clair afin de réduire leur risque de cancer de la peau.

### **A-Directives générales :**

Plusieurs directives ont été élaborées par des groupes scientifiques et spécialisés pour la protection contre l'exposition au soleil. Le National Council on Skin Cancer Prevention, qui regroupe plus de 40 organisations et fondations de lutte contre le cancer de la peau aux États-Unis, fournit des informations complètes sur la prévention du cancer de la peau qui peuvent être résumées comme suit : [255-256]

-Évitez de vous exposer au soleil entre 10h et 14h, de bronzer intentionnellement et d'utiliser des lits de bronzage.

-Portez des vêtements de protection solaire, de grands chapeaux et des lunettes de soleil. Recherchez l'ombre.

-Ayez une prudence accrue à proximité de l'eau, de la neige et du sable.

-Ayez un apport sûr en vitamine D par l'alimentation et les suppléments de vitamine D.

-Choisissez un écran solaire offrant un FPS de 30 ou plus, résistant à l'eau et offrant une couverture à large spectre (protège contre les rayons UVA et UVB).

-Appliquez l'écran solaire environ 15 minutes avant de sortir.

-Rappliquez l'écran solaire toutes les deux heures ou après avoir nagé ou transpiré, selon l'étiquetage du produit.

-Appliquez une quantité généreuse.

L'appel à l'action de 2014 du Surgeon General pour prévenir le cancer de la peau présente une stratégie de 5 objectifs pour soutenir la prévention du cancer de la peau aux États-Unis :

1-Augmenter les possibilités de protection solaire en extérieur.

2-Fournir aux individus les informations dont ils ont besoin pour faire des choix éclairés et sains concernant l'exposition aux rayons UV.

3-Promouvoir des politiques qui font progresser l'objectif national de prévention du cancer de la peau.

4-Réduire les méfaits du bronzage en intérieur.

5-Renforcer la recherche, la surveillance, le suivi et l'évaluation en matière de prévention du cancer de la peau.

### **B-Éducation des patients :**

UpToDate propose deux types de matériel d'éducation des patients, "L'essentiel" et "Au-delà de l'essentiel".

Les articles d'éducation du patient "The Basics" sont rédigés dans un langage simple, au niveau de la 5e ou de la 6e année de lecture, et ils répondent aux quatre ou cinq questions clés qu'un patient peut se poser sur une condition donnée. Ces articles conviennent mieux aux patients qui souhaitent avoir une vue d'ensemble et qui préfèrent des documents courts et faciles à lire.

Les articles d'éducation du patient Beyond the Basics sont plus longs, plus sophistiqués et plus détaillés. Ces articles sont rédigés à un niveau de lecture de 10e à 12e année et conviennent mieux aux patients qui veulent des informations approfondies et qui sont à l'aise avec un certain jargon médical.

### **C- La chimio prévention :**

La chimio prévention (également appelée prévention thérapeutique) est définie comme l'utilisation d'agents naturels ou synthétiques pour retarder, inverser, supprimer ou empêcher les lésions précancéreuses de progresser vers un cancer invasif et a été évaluée pour le mélanome et d'autres cancers de la peau comme moyen de prévention primaire.

Divers produits phytochimiques, vitamines, minéraux et agents anti-inflammatoires, antioxydants et ciblés sont à l'étude, mais aucun n'a prouvé à ce jour qu'il pouvait prévenir le mélanome dans les essais cliniques.[257]



# CONCLUSION

Le mélanome pédiatrique est rare, représentant seulement 1 à 4 % de tous les mélanomes, avec une incidence annuelle estimée à six par million d'individus. Comme pour le mélanome de l'adulte, les facteurs de risque comprennent des facteurs génétiques (par exemple, antécédents familiaux de mélanome, phénotype clair, nombre élevé de nævus, nævus congénitaux) et des facteurs environnementaux, tels qu'une exposition excessive au soleil, des antécédents de coups de soleil, le bronzage en intérieur et l'immunosuppression.

La présentation clinique du mélanome chez l'enfant ne correspond souvent pas aux critères ABCDE conventionnels. En particulier chez les enfants prépubères, le mélanome peut simuler un nævus banal, un granulome pyogénique ou une verrue commune.

Le diagnostic du mélanome chez l'enfant est un défi en raison de sa rareté et de sa présentation clinique souvent atypique. Il nécessite un indice de suspicion élevé basé sur l'histoire, les résultats cliniques et dermoscopiques. Lorsqu'un mélanome est suspecté, une biopsie excisionnelle profonde jusqu'à la graisse sous-cutanée avec une marge de sécurité de 2 mm de peau d'apparence normale fournit un spécimen adéquat pour l'examen histopathologique.

Le système de stadification et la prise en charge du mélanome pédiatrique sont les mêmes que pour le mélanome de l'adulte. La décision de poursuivre la biopsie du ganglion sentinelle doit être prise pour chaque patient, en tenant compte de l'âge du patient, du contexte clinique, de la localisation anatomique, du drainage lymphatique et du risque de résultats faussement négatifs.

Le traitement de première intention du mélanome pédiatrique est une excision locale large jusqu'au fascia profond. La taille de la marge dépend de l'épaisseur du mélanome et du fait que la localisation anatomique permet ou non les marges

désignées. Les mélanomes pédiatriques minces (<1mm) ne nécessitent généralement pas d'autre traitement que l'excision large, mais les enfants entreront dans une phase de surveillance avec des examens réguliers de la peau et des ganglions lymphatiques.

Comme pour le mélanome de l'adulte, les facteurs prédictifs les plus importants du pronostic du mélanome pédiatrique sont l'épaisseur de la tumeur, la présence d'une ulcération et le stade au moment du diagnostic.



# RÉSUMÉS

## RÉSUMÉ

**Titre :** Mélanome cutané chez l'enfant : à propos de deux cas.

**Auteur :** BOURHAFOUR Omar

**Rapporteur :** Professeur FEJJAL Nawfal

**Mots-clés :** Mélanome – Enfant – Histologie – Breslow – Traitement.

Le mélanome est une tumeur maligne de mauvais pronostic résultat de la dégénérescence des mélanocytes, il s'agit d'une maladie relativement rare chez les enfants et présente un taux plus important de lésions atypiques qui ne répond pas aux mêmes critères diagnostiques que chez l'adulte.

Notre travail est une étude rétrospective, intéressant 2 cas de mélanome pédiatrique colligés au service de Chirurgie Pédiatrique 'C' à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) sur une durée de 5ans.

A travers ces deux cas, une revue de la littérature est faite pour analyser les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette tumeur.

Suspecté souvent devant l'apparition ou la transformation d'une lésion préexistante, le diagnostic se fait par un examen anatomo-pathologique de la lésion après biopsie.

Encore mal connu des praticiens du fait de sa rareté et de son atypie, le mélanome chez l'enfant souffre d'un retard diagnostique qui engage souvent le pronostic vital. Si au stade localisé l'exérèse chirurgicale de la lésion selon l'épaisseur de Breslow est suffisante et permet d'obtenir un bon résultat, au stade métastatique les moyens thérapeutiques restent limités et relèvent plus du palliatif que du curatif.

Le pronostic du mélanome chez l'enfant peut être amélioré par la prise en charge précoce des lésions suspectes, la surveillance et l'éducation des patients à risque.

## ABSTRACT

**Title:** Cutaneous melanoma in children: about two cases

**Author :** BOURHAFOUR Omar

**Reporter :** Professor FEJJAL Nawfal

**Keywords:** Melanoma - Child - Histology - Breslow - Treatment.

Melanoma is a malignant tumor with a bad prognosis resulting from melanocyte degeneration. It is a relatively rare disease in children and presents a higher rate of atypical lesions that do not meet the same diagnostic criteria as in adults.

Our work is a retrospective study of 2 cases of pediatric melanoma collected in the Department of Pediatric Surgery 'C' at the Children's Hospital of Rabat (HER) over a period of 5 years.

Through these two cases, a review of the literature is made to analyze the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of this tumor.

Often suspected by the appearance or transformation of a pre-existing lesion, the diagnosis is made by anatomopathological examination of the lesion after biopsy.

Still poorly known to practitioners because of its rarity and atypicality, melanoma in children suffers from a diagnostic delay that often engages the vital prognosis.

If at the localized stage surgical excision of the lesion according to the Breslow thickness is sufficient and allows to obtain a good result, at the metastatic stage the therapeutic means remain limited and are more palliative than curative.

The prognosis of melanoma in children can be improved by early management of suspicious lesions, surveillance, and education of high-risk patients.

## ملخص

**العنوان:** سرطان الجلد عند الأطفال: حوالى حالتين

**المؤلف:** عمر بوغفور

**المقرر:** الأستاذ فجال نوفل

**الكلمات المفتاحية:** الميلانوما - الطفل - الأنسجة - بريسلو - العلاج

الورم الميلانيني هو ورم خبيث من سوء التشخيص نتيجة تنكس الخلايا الميلانينية، وهو مرض نادر نسبيًا عند الأطفال ولديه معدل أعلى من الآفات غير النمطية التي لا تفي بنفس معايير التشخيص كما هو الحال عند البالغين

عملنا هو دراسة بأثر رجعي، حالات 2 مثيرة للاهتمام من سرطان الجلد لدى الأطفال تم جمعها في قسم جراحة الأطفال في مستشفى الأطفال في الرباط على مدى 5 سنوات

من خلال هاتين الحالتين، يتم إجراء مراجعة الأدبيات لتحليل الجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية لهذا الورم

يُشتبه في غالبًا قبل ظهور أو تحول آفة موجودة مسبقًا، يتم التشخيص عن طريق فحص مرضي للآفة بعد الخزعة

لا يزال سرطان الجلد غير معروف لدى الممارسين بسبب ندرته وغير النمطي، ويعاني من تأخير التشخيص الذي غالبًا ما يتضمن التكهن الحيوي

إذا كانت الإزالة الجراحية للآفة وفقًا لسمك بريسلو كافية في المرحلة المرضية وتسمح بالحصول على نتيجة جيدة، في المرحلة النقيية تظل الوسائل العلاجية محدودة وتكون ملطفة أكثر من العلاجية

يمكن تحسين تشخيص سرطان الجلد لدى الأطفال من خلال الإدارة المبكرة للآفات المشبوهة ومراقبة وتتقيف المرضى المعرضين للخطر



# RÉFÉRENCES

- 1) Laennec RTH. Sur les melanoses. Bull Faculte Med Paris 1812;1:24-6.
- 2) Norris W. Case of fungoid disease. Edinburgh Med Surg J 1820;16:562.
- 3) Cooper S. First lines of the theory and practice of surgery. London: Longman, Orme and Co; 1840.
- 4) Handley WS. The pathology of melanotic growth in relation to their operative treatment. Lancet 1907;1:927-33
- 5) Morton DL, Malmgren RA, Holmes EC, et al. Demonstration of antibodies against human malignant melanoma by immunofluorescence. Surgery 1968;64:233-40
- 6) Morton DL, Eilber FR, Joseph WL, et al. Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. Ann Surg 1970;172:740-9
- 7) American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 1992. p. 143-8.
- 8) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127: 392-9.
- 9) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-54.
- 10) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2135-47.
- 11) Jemal A, Devesa SS, Hartge P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. J Natl Cancer Inst 2001;93:678-83.
- 12) Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001;14:280-90.

- 13) Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
- 14) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, a premier source for cancer statistics in the United States. US cancer statistics or cancer surveillance methods.
- 15) Melanoma incidence rises for children and adolescents: An epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. Mary T. Austin, Yan Xing, Andrea A. Hayes-Jordan, Kevin P. Lally, Janice N. Cormier, *Journal of Pediatric Surgery* (2013) 48, 2207–2213
- 16) Conti EMS, Cercato MC, Gatta G, Ramazzotti V, Roscioni S. Childhood melanoma in Europe since 1978: a population-based survival study. *Eur J Cancer* 2001;37:780-4.
- 17) De Vries E, Steliarova-Foucher E, Spatz A, Ardanaz E, Eggermont AM, Coebergh JW. Skin cancer incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2170-82.
- 18) Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *J Clin Oncol* 2005;23:4735-41.
- 19) Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL, Indolfi P, Perilongo G, Cecchetto G. The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer* 2007;43:654-9.
- 20) Pastore G, De Salvo GL, Bisogno G, Dama E, Inserra A, Cecchetto G, et al. Evaluating the access to pediatric cancer care centres of children and

adolescents with rare tumors in Italy: the TREP project. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:152-5.

- 21) Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:230-41.
- 22) Lange JR, Balch CM. Melanoma in children: heightened awareness of an uncommon but often curable malignancy. *Pediatrics* 2005;115: 802-3.
- 23) Pediatric Melanoma: Risk Factor and Survival Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database *John J. Strouse, Thomas R. Fears, Margaret A. Tucker, and Alan S. Wayne. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 23 NUMBER 21 JULY 20 2005 .*
- 24) Cordero KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68: 913-25.
- 25) Cutaneous Melanoma in Children and Adolescents: The Italian Rare Tumors in Pediatric Age Project Experience, the journal of pediatrics Andrea Ferrari, MD, Gianni Bisogno, MD, Giovanni Cecchetto, MD, Mario Santinami, MD, Andrea Maurichi, MD, Aldo Bono 2014 Vol.164, No. 2.
- 26) James, W. D., Berger, T. G., & Elston, D. M. (2006). *Andrews\_ diseases of the skin: Clinical dermatology (10th ed.)*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- 27) Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12(4), 390Y401.
- 28) Baumann L, Saghari S. Basic science of the epidermis. In: Baumann L, editor. *Cosmetic dermatology*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 3–7.

- 29) *Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer* William D. Losquadro MD, Elsevier 2017 p 1-2.
- 30) Chu, D. H. (2008). Overview of biology, development, and structure of skin. In K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B. A. Gilchrest, A. S. Paller, & D. J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (7th ed., pp. 57Y73). New York: McGraw-Hill.
- 31) *Anatomy and Physiology of the Skin.* Paul A. J. Kolarsick, BS, Maria Ann Kolarsick, MSN, ARHPC Carolyn Goodwin, APRN-BC, FNP, VOLUME 3 | NUMBER 4 | JULY/AUGUST 2011 p 206.
- 32) Larue, L., Kumasaka, M., and Goding, C.R. 2003. Beta-catenin in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Res* 16(3): 312-317.
- 33) 20. Thomas, A.J. and Erickson, C.A. 2008. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. *Pigment Cell Melanoma Res* 21(6): 598-610.
- 34) 21. White, R.M. and Zon, L.I. 2008. Melanocytes in development, regeneration, and cancer. *Cell Stem Cell* 3(3): 242-252.
- 35) Lin, J.Y. and Fisher, D.E. 2007. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445(7130):843-850.
- 36) Leithauser LA, Collar RM, Ingraffea A. Structure and function of the skin. In: Papel ID, Frodel JL, Holt GR, et al, editors. *Facial plastic and reconstructive surgery*. 4th edition. New York: Thieme; 2016. p. 1–5.
- 37) Moll, I. (1994). Merkel cell distribution in human hair follicles of the fetal and adult scalp. *Cell and Tissue Research*, 277(1), 131Y138.
- 38) Frohm ML, Durham AB, Bichakjian CK, et al. *Anatomy of the skin*. In: Baker SR, editor. *Local flaps in facial reconstruction*. 3rd edition. Elsevier; 2014. p. 3–13.

- 39) Mélanogénèse T. Passeron , R. Ballotti, J.-P. Ortonne, EMC-Dermatologie Cosmétologie 2 204–216 .Elsevier 2005 ; p 205-208.
- 40) Tsukamoto K, Jimenez M, Hearing VJ. The nature of tyro- sinase isozymes. Pigment Cell Res1992;(suppl2):84–9.
- 41) Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skinand its hormonal regula- tion. Physiol Rev 2004;84:1155–228.
- 42) Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:1087–92.
- 43) Busca R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. Pigment Cell Res 2000;13: 60–9.
- 44) Schioth HB, Phillips SR, Rudzish R, Birch-Machin MA, Wik- berg JE, Rees JL. Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. Biochem Biophys Res Commun 1999;260: 488–91.
- 45) Passeron T , Bahadoran P , Bertolotto C, Chiaverini C, Busca R, Valony G, et al. Cyclic AMP promotes a peripheral distribution of melanosomes and stimulates melanophilin/Slac2-a and actin association. FASEB J 2004; 18:989–91.
- 46) Virag L, Szabo E, Bakondi E, Bai P, Gergely P, Hunyadi J, et al. Nitric oxide-peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polyme- rase pathway in the skin. Exp Dermatol 2002;11:189–202.
- 47) Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Catherine SERRE, Valère BUSUTTIL, Jean-Marie BOTTO. Ashland Specialties France, Global SkinResearch Center 2018

- 48) Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel- Malek ZA, Kubo T, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004;165:275–85.
- 49) Haass NK, Herlyn M (2005) Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 10:153–163.
- 50) Haass NK, Smalley KS, Li L, Herlyn M (2005) Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell Res* 18:150–159.
- 51) Haqq C et al (2005) The gene expression signatures of melanoma progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 6092–6097.
- 52) Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M (1984) A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 15:1147–1165
- 53) Goldstein AM, Tucker MA (2013) Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 22:528–532.
- 54) Chin L, Garraway LA, Fisher DE (2006) Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 20:2149–2182.
- 55) Shain AH et al (2015) The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 373:1926–1936.
- 56) Riker AI et al (2008) The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis. *BMC Med Genet* 1:13.

- 57) Bauer J, Bastian BC (2006) Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool. *Dermatol Ther* 19:40–49.
- 58) Jonsson G et al (2007) Genomic profiling of malignant melanoma using tiling-resolution arrayCGH. *Oncogene* 26:4738-4748.
- 59) Stark M, Hayward N (2007) Genome-wide loss of hetero-zygosity and copy number analysis in melanoma using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Res* 67:2632-2642.
- 60) Kaufmann WK et al (2008) Defective cell cycle checkpoint functions in melanoma are associated with altered patterns of gene expression. *J Invest Dermatol* 128:175–187.
- 61) Zaidi MR et al (2011) Interferon-gamma links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice. *Nature* 469: 548–553.
- 62) Cummings SD, Ryu B, Samuels MA, Yu X, Meeker AK, Healey MA, Alani RM (2008) Id1 delays senescence of primary human melanocytes. *Mol Carcinog* 47:653–659.
- 63) Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM (2018) Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol* 51:80–88.
- 64) Di Leva G, Garofalo M, Croce CM (2014) MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 9:287–314.
- 65) Fattore L et al (2017) MicroRNAs in melanoma development and resistance to target therapy. *Oncotarget* 8:22262–22278.
- 66) Whiteman DC, Valery p, McWhirter W, Green aC. risk factors for childhood melanoma in Queensland, australia. *Int J Cancer* 1997; **70**: 26–31.
- 67) youl p, aitken J, Hayward n, et al. Melanoma in adolescents: a case- control study of risk factors in Queensland, australia. *Int J Cancer* 2002; **98**: 92–98.

- 68) Ford D, Bliss JM, swerdlow aJ, et al. risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The international Melanoma analysis Group (iMaGe). *Int J Cancer* 1995; **62**: 377–381.
- 69) Goldstein aM, Chidambaram a, Halpern a, et al. rarity of CDk4 germline mutations in familial melanoma. *Melanoma Res* 2002; **12**: 51–55.
- 70) spatz a, avril MF. Melanoma in childhood: review and perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 1998;**1**: 463–474.
- 71) strouse JJ, Fears tr, tucker Ma, Wayne as. pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4735–4741.
- 72) Euvrard s, kanitakis J, Claudy a. skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1681–1691.
- 73) Moloney FJ, Comber H, o’lorcain p, o’kelly p, Conlon pJ, Murphy GM. a population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 498–504.
- 74) Laing Me, Moloney FJ, Comber H, Conlon p, Murphy GM. Malignant melanoma in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 857.
- 75) Grob JJ, Bastuji-Garin s, Vaillant l, et al. excess of nevi related to immunodeficiency: a study in HiV-infected patients and renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 1996; **107**: 694–697.
- 76) le Mire l, Hollowood k, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 472–477.
- 77) Penn i. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; **61**: 274-278.
- 78) Corpron Ca, Black Ct, ross Mi, et al. Melanoma as a second malignant neoplasm after childhood cancer. *Am J Surg* 1996; **172**: 459–461.

- 79) Curtis re, rowlings pa, Deeg HJ, et al. solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; **336**: 897–904.
- 80) krengel s, Hauschild a, schaffer t. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 1–8.
- 81) Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D, Navid F, Sondak VK. Pediatric Melanoma and Atypical Melanocytic Neoplasms. *Cancer Treat Res.* 2016;167:331-369.
- 82) Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72:717-723
- 83) Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *The New England journal of medicine.* 2004;351:998-1012.
- 84) Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol.*2007;16:215-220.
- 85) Boddie Jr aW, smith Jr Jl, McBride CM. Malignant melanoma in children and young adults: effect of diagnostic criteria on staging and end results. *South Med J* 1978; **71**: 1074–1078.
- 86) Ferrari a, Bono a, Baldi M, et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? a retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics* 2005; **115**: 649–654.
- 87) Mones JM, ackerman aB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol* 2003;**25**: 223–238.
- 88) Rouhani P, Hu S, Kirsner RS. Melanoma in Hispanic and Black Americans. *Cancer Control* 2008;**15**:248–53.

- 89) Hutcheson ACS, McGowan JW, Maize JC, Cook J. Multiple primary acral melanomas in African- Americans: a case series and review of the literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2007;**33**:1–10.
- 90) Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma: is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? *Int J Cancer* 1990;**45**:691–3.
- 91) Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer* 1995;**75** 2 Suppl:667– 73.
- 92) Melanoma in children and adolescents,thomas Brenn,phillip H Mckee , elsevier 2007, p 18.
- 93) Horsham C, Loescher LJ, Whiteman DC, Soyer HP, Janda M (2016) Consumer acceptance of patient- performed mobile teledermoscopy for the early detec- tion of melanoma. *Br JDermatol* 175:1301–1310.
- 94) Manahan MN et al (2015) A pilot trial of mobile, patient- performed teledermoscopy. *Br JDermatol* 172:1072–1080.
- 95) Argenziano G et al (2011a) Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol*164:785–790.
- 96) Zalaudek I et al (2006) Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br JDermatol* 154:431–437.
- 97) Chamberlain AJ, Kelly JW (2007) Use of dermoscopy in Australia. *Med J Aust* 187:252–253
- 98) Salerni G et al (2012b) Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high riskfor melanoma. *J Am Acad Dermatol* 67:e17–e27.

- 99) Que SK, Grant-Kels JM, Longo C, Pellacani G (2016) Basics of confocal microscopy and the complexity of diagnosing skin tumors: new imaging tools in clinical practice, diagnostic workflows, cost-estimate, and new trends. *Dermatol Clin* 34:367–375.
- 100) Salerni G, Teran T, Alonso C, Fernandez-Bussy R (2014) The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Conceptual* 4:39–46.
- 101) Zhang J et al (2016) Factors associated with biopsy site identification, postponement of surgery, and patient confidence in a dermatologic surgery practice. *J Am Acad Dermatol* 74:1185–1193.
- 102) Truong A, Strazzulla L, March J, Boucher KM, Nelson KC, Kim CC, Grossman D (2016) Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol* 75: 135–143.e135.
- 103) Chao E, Meenan CK, Ferris LK (2017) Smartphone-based applications for skin monitoring and melanoma detection. *Dermatol Clin* 35:551–557.
- 104) spatz a, ruitter D, Hardmeier t, et al. Melanoma in childhood: an eortC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer* 1996; **68**: 317–324.
- 105) leman Ja, evans a, Mooi W, Mackie rM. outcomes and pathological review of a cohort of children with melanoma. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 1321–1323.
- 106) Barnhill rl, Flotte tJ, Fleischli M, perez-atayde a. Cutaneous melanoma and atypical spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995; **76**: 1833–1845.
- 107) Tate ps, ronan sG, Feucht ka, eng aM, Das Gupta tk. Melanoma in childhood and adolescence: clinical and pathological features of 48 cases. *J Pediatr Surg* 1993; **28**: 217–222.

- 108) strouse JJ, Fears tr, tucker Ma, Wayne as. pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4735–4741.
- 109) karlsson p, Boeryd B, sander B, Westermark p, rosdahl i. increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12–19 years of age in sweden 1973–92. *Acta Dermatol Venereol* 1998; **78**: 289–292.
- 110) Rodrigues LK et al (2000) Fine needle aspiration in the diagnosis of metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 42:735–740
- 111) Smith-Zagone MJ, Schwartz MR (2005) Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med* 129:1536–1543.
- 112) Barnhill rl. the spitzoid lesion: rethinking spitz tumors, atypical variants, ‘spitzoid melanoma’ and risk assessment. *Mod Pathol* 2006; **19**(suppl 2): s21–33.
- 113) Elder DE et al. WHO Classification of Skin Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
- 114) Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, *et al*. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;**373**:1926–36.
- 115) Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016;**16**:345–58.
- 116) Lee S, Barnhill RL, Dummer R, *et al*. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep* 2015;**5**:11200.
- 117) Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011;**164**:776–84.

- 118) spitz s. Melanoma of childhood. *Am J Pathol* 1948; **24**: 591–609.
- 119) Elder DE, Barnhill RL. The pink papules and plaques of Spitz. *Br J Dermatol* 2019;**181**:235–235.
- 120) Barnhill RL. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, “Spitzoid melanoma” and risk assessment. *Mod Pathol* 2006;**19 Suppl 2**:S21-33.
- 121) Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, *et al.* Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Mod Pathol* 2020;**33**:1122–34.
- 122) Elder DE, Piepkorn MW, Barnhill RL, *et al.* Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility of melanocytic skin lesion interpretation. *J Am Acad Dermatol* 2018.
- 123) spatz a, avril MF. Melanoma in childhood: review and perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 1998; **1**: 463–474.
- 124) Barnhill rl, Flotte tJ, Fleischli M, perez-atayde a. Cutaneous melanoma and atypical spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995; **76**: 1833–1845.
- 125) Granter sr, Mckee pH, Calonje e, Mihm Jr MC, Busam k. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called ‘malignant blue nevus’. *Am J Surg Pathol* 2001; **25**: 316–323.
- 126) antony FC, sanclemente G, shaikh H, trelles as, Calonje e. pigment synthesizing melanoma (so-called animal type melanoma): a clinicopathological study of 14 cases of a poorly known distinctive variant of melanoma.*Histopathology* 2006; **48**: 754–762.
- 127) Mattila K, Skyttä T, Mäkelä S, *et al.* Ihomelanooman onkologinen hoito, Suomen Melanoomaryhmä ry:n hoito-ohje. *Duodecim*.

<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00022/search/ihomelanoma>. Accessed 2Jan 2022.

- 128) Hermann J, Noels H, Theelen W, *et al.* Sample preparation of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections for MALDI-mass spectrometry imaging. *Anal Bioanal Chem* 2020;**412**:1263–75.
- 129) Thiel A, Moza M, Kytölä S, *et al.* Prospective immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in melanoma. *Hum Pathol* 2015;**46**:169–75.
- 130) Ramos-Rodríguez C, García-Arpa M, Relea-Calatayud MF, González-López L, Romero-Aguilera G. Metastatic Melanoma Negative for 5 Melanocytic Markers, Complete Regressed Primary Cutaneous Melanoma, and Melanoma-Associated Leukoderma in the Same Patient. *Am J Dermatopathol* 2020;**42**:956–60.
- 131) Reiman A, Kikuchi H, Scocchia D, *et al.* Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma. *BMC Cancer* 2017;**17**:150.
- 132) Hedegaard J, Thorsen K, Lund MK, *etal.* Next-Generation Sequencing of RNA and DNA Isolated from Paired Fresh-Frozen and Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Samples of Human Cancer and Normal Tissue. *PLOS ONE* 2014;**9**:e98187.
- 133) Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma Amira Sanki<sup>1</sup>, Roger F Uren, Marc Moncrieff, Kayla L Tran, Richard A Scolyer, Hui-Yi Lin, John F Thompson 2009 Nov 20;**27**(33):5614-9.
- 134) Lymph node ultrasound during melanoma follow-up significantly improves metastasis detection compared with clinical examination alone: a study on 433 patients Ullrich Krüger<sup>1</sup>, Lutz Kretschmer, Kai-Martin Thoms, Michael

- Padeken, Hans Peter Bertsch, Michael P Schön, Markus Zutt 2011 Oct;21(5):457-63.
- 135) Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29(3):705–727.
- 136) Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, McCarthy SW, Palmer AA, Nicoll KD, Dutta B, Slobedman E, Watson GF, Stretch JR (2003) Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 27(12):1571–1576.
- 137) Clark WH Jr (1967) A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour. In: Montagna W, Hu F (eds) *Advances in the biology of the skin*. Pergamon, New York, p 621.
- 138) Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y (2003) Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 97(6):1488–1498.
- 139) Dodds TJ, Lo S, Jakkett L, Nieweg O, Thompson JF, Scolyer RA (2018) Prognostic significance of Periadnexal extension in cutaneous melanoma and its implications for pathologic reporting and staging. *Am J Surg Pathol* 42(3):359–366.
- 140) *Cutaneous melanoma* 6th edition, Charles M. Balch • Michael B. Atkins • Claus Garbe • Jeffrey E. Gershenwald • Allan C. Halpern • John M. Kirkwood • Grant A. McArthur • John F. Thompson • Arthur J. Sober. doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2.

- 141) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al (2017a) Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67:472–492.
- 142) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al (2017b) Melanoma of the skin. In: Amin M, Edge SB, Greene FL et al (eds) *AJCC cancer staging manual*, 8th edn. Springer, New York, pp 563–585.
- 143) Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, *et al.* Melanoma. *The Lancet* 2018;**392**:971–84.
- 144) De David M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, Wasti Q, Kopf AW, Bart RS (1997) A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 36:409–416
- 145) Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP (2001) Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg* 108:622–636
- 146) Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;**3**:646–54.
- 147) Kinsler V a., O’Hare P, Bulstrode N, *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017;**176**:113143.
- 148) Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet* 2016;**53**:1–14.
- 149) Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS (2000) Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 106:736–741

- 150) Melanoma in children, Elena B Hawryluk, MD, Alberto S Pappo, MD Ashfaq A Marghoob, MD Armita Bahrami, MD, Jul 2022.
- 151) Spitz nevi: beliefs, behaviors, and experiences of pediatric dermatologists Brook E Tlougan<sup>1</sup>, Seth J Orlow, Julie V Schaffer 2013 Mar;149(3):283-91
- 152) Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases, Pushkar A Phadke<sup>1</sup>, Dinesh Rakheja, Long P Le, Maria Angelica Selim, Payal Kapur, Amy Davis, Martin C Mihm Jr, Mai P Hoang 2011 May;35(5):656-69.
- 153) A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children, Oriol Yélamos<sup>1</sup>, Nicoleta C Arva, Roxana Obregon, Pedram Yazdan, Annette Wagner, Joan Guitart, Pedram Gerami 2015 Mar;39(3):405-15.
- 154) Dermoscopy for the Pediatric Dermatologist Part III: Dermoscopy of Melanocytic Lesions Elena C. Haliasos, M.D., Miryam Kerner, M.D., Natalia Jaimes, M.D., Iris Zalaudek, M.D., Josep Malvehy, M.D., Rainer Hofmann-Wellenhof, M.D., Ralph P. Braun, M.D., and Ashfaq A. Marghoob, M.D. *Pediatric Dermatology* Vol. 30 No. 3 281–293, 2013.
- 155) Pediatric melanoma: analysis of an international registry Bruce J Averbook, Sandra J Lee, Keith A Delman, Kenneth W Gow, Jonathan S Zager, Vernon K Sondak, Jane L Messina, Michael S Sabel, Mark R Pittelkow, Phillip M Ecker, Svetomir N Markovic, Susan M Swetter, Sancy A Leachman, Alessandro Testori, Clara Curiel-Lewandrowski, Ronald S Go, Drazen M Jukic, John M Kirkwood, 2013 Nov 15;119(22):4012-9.
- 156) Early-stage non-Spitzoid cutaneous melanoma in patients younger than 22 years of age at diagnosis: long-term follow-up and survival analysis Eric J Stanelle, Klaus J Busam, Barrie S Rich, Emily R Christison-Lagay, Ira J

- Dunkel, Ashfaq A Marghoob, Allan Halpern, Daniel G Coit, Michael P La Quaglia, 2015 Jun;50(6):1019-23.
- 157) A retrospective multicenter study of fatal pediatric melanoma, Elena B Hawryluk, Danna Moustafa, Diana Bartenstein, Meera Brahmbhatt, Kelly Cordoro, Laura Gardner, Abigail Gauthier, Douglas Grossman, Deepti Gupta, Raegan D Hunt, Melinda Jen, Pei-Chi Kao, Lacey L Kruse, Leslie P Lawley, Wendy B London, Danny Mansour, Judith A O'Haver, Thuy Phung, Elena Pope, Harper N Price, Tova Rogers, Sonal D Shah, Zachary Wolner, Jennifer Huang, Ashfaq A Marghoob, 2020 Nov;83(5):1274-1281.
- 158) J.H. Aldrink, S. Polites, T.B. Lautz, et al., What's New in Pediatric Melanoma: An Update from the APSA Cancer Committee, *Journal of Pediatric Surgery*, 2019.
- 159) Tracy ET, Aldrink JH. Pediatric melanoma. *Semin Pediatr Surg* 2016;25:290–8.
- 160) Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982;92: 615–8.
- 161) Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol* 2016;113:339–45.
- 162) Aldrink JH, Polites SF, Austin M. Pediatric Melanoma-Diagnosis, Management, and Anticipated Outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30:373–88.
- 163) MELANOMA IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS Emma Rousi, Doctoral Dissertation, 143 pp. Doctoral Programme in Clinical Research April 2022, UNIVERSITY OF TURKU.

- 164) Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;**3**:646–54.
- 165) Aldrink JH, Polites SF, Austin M. Pediatric Melanoma-Diagnosis, Management, and Anticipated Outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;**30**:373–88.
- 166) Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, *et al.* Melanoma. *The Lancet* 2018;**392**:971–84.
- 167) Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, *et al.* Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis. *Cancer* 2007;**110**:614–24.
- 168) Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 Sep;**5**(9):510–1.
- 169) Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;**54**:19-27.
- 170) Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D, *et al.* atypical melanocytic neoplasms. *Cancer Treat Res* 2016;**167**:331–69.
- 171) Wong SL, Kennedy EB, Lyman GH. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2018;**14**:242–5.
- 172) Evans HL, Krag DN, Teates CD, *et al.* Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy accurately stage melanoma in patients presenting after wide local excision. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**:416–25.

- 173) Leong WL, Ghazarian DM, McCready DR. Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity. *J Surg Oncol* 2003;82:143–6.
- 174) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599–609.
- 175) Kim J, Sun Z, Gulack BC, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg* 2016;51:986–90.
- 176) Lorimer PD, White RL, Walsh K, et al. Pediatric and adolescent melanoma: a National Cancer Data Base update. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4058–66.
- 177) Parikh PP, Tashiro J, Rubio GA, et al. Incidence and outcomes of pediatric extremity melanoma: A propensity score matched SEER study. *J Pediatr Surg* 2018;53:1753–60.
- 178) Kim J, Sun Z, Gulack BC, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg* 2016;51:986–90.
- 179) Faries MB, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211–22.
- 180) Palmer PE, et al. Complications in the surgical treatment of pediatric melanoma. *J Pediatr Surg*. 2013;48(6):1249–53.
- 181) Wrightson WR, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*.2003;10(6):676–80.
- 182) Palmer PE, Warneke CL, Hayes-Jordan AA, et al. Complications in the surgical treatment of pediatric melanoma. *J Pediatr Surg* 2013;48:1249–53.
- 183) Moody JA, Botham SJ, Dahill KE, et al. Complications following completion lymphadenectomy versus therapeutic lymphadenectomy for

- melanoma — a systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2017 Sep;43(9):1760–7.
- 184) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613210> 2017
- 185) Bartlett EK, Lee AY, Spanheimer PM, *et al.* Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. *Br J Surg* 2020;107:1480–8.
- 186) Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, *et al.* Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:399–413
- 187) Webster J, Scuffham P, Stankiewicz M, Chaboyer WP (2012) Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD009261.
- 188) Hou C, Chang S, Lin J, Song D (2015) Pedicled perforator flaps. In: Hou C, Chang S, Lin J, Song D (eds) *Surgical atlas of perforator flaps: a microsurgical dissection technique*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp 15–25.
- 189) Achauer BM, Eriksson E, Guyron B *et al* (2000) *Plastic surgery: indications, operations, and outcomes*. Mosby–Year Book, St Louis.
- 190) Cascinelli N, Belli F, Mackie RM, *et al.* Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866–9.

- 191) Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma *Lancet* 1998;351(9120):1905–10.
- 192) Thompson JF, Shaw HM. Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(1):35–54.
- 193) Moschos SJ, Kirkwood JM, Konstantinopoulos PA. Present status and future prospects for adjuvant therapy of melanoma: time to build upon the foundation of high-dose interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2004;22(1):11–4.
- 194) Kirkwood JM, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high- risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7–17.
- 195) Kirkwood JM, et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high- risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/ C9190. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2444–58.
- 196) Kirkwood JM, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2370–80.
- 197) Mocellin S, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):493–501.
- 198) Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351(10):998–1012.

- 199) Messori A, et al. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 1997;33(9):1373–9.
- 200) Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241–52.
- 201) Petrella T, Verma S, Spithoff K, et al. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):413–23.
- 202) Navid F, et al. Feasibility of pegylated interferon in children and young adults with resected high-risk melanoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1207–13.
- 203) Navid F, et al. The feasibility of adjuvant interferon  $\alpha$ -2b in children with high-risk melanoma. *Cancer*. 2005;103(4):780–7.
- 204) Chao MM, et al. High-risk surgically resected pediatric melanoma and adjuvant interferon therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):441–8.
- 205) Shah NC, et al. Use of sentinel lymph node biopsy and high-dose interferon in pediatric patients with high-risk melanoma: the Hospital for Sick Children experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(8):496–500.
- 206) He X-H, Shaw P-C, Tam S-C. Reducing the immunogenicity and improving the in vivo activity of trichosanthin by site-directed pegylation. *Life Sci*. 1999;65(4):355–68.
- 207) Glue P, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Therap*. 2000;68(5):556–67.

- 208) Eggermont AM, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9633):117–26.
- 209) Lindsay KL, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34(2):395–403.
- 210) Bukowski RM, et al. Treating cancer with PEG intron. *Cancer*. 2002;95(2):389–96.
- 211) ClinicalTrials.gov. Phase II Study Incorporating Pegylated Interferon In the Treatment For Children With High-Risk Melanoma. 2017.
- 212) Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4(6):359–64.
- 213) Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):706–15.
- 214) Kroon HM, Lin DY, Kam PC, et al. Efficacy of repeat isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for recurrent melanoma. *Cancer* 2009;115(9):1932–40.
- 215) Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4196–201.
- 216) Boesch CE, Meyer T, Waschke L, et al. Long-term outcome of hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in the treatment of locoregionally

- metastasised malignant melanoma of the extremities. *Int J Hyperthermia* 2010;26(1):16-20.
- 217) Kirkwood JM, Jukic DM, Averbook BJ, et al. Melanoma in pediatric, adolescent, and young adult patients. *Semin Oncol* 2009;36(5):419–31.
- 218) 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(16):3622–34.
- 219) Rosenberg SA et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):622–632.
- 220) Atkins MB, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105–2105.
- 221) Ribeiro RC, et al. Continuous infusion of interleukin-2 in children with refractory malignancies. *Cancer*. 1993;72(2):623-8.
- 222) Bauer M, et al. A phase II trial of human recombinant Interleukin-2 administered as a 4-day continuous infusion for children with refractory neuroblastoma, non-Hodgkin's lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma, and malignant melanoma. A childrens cancer group study. *Cancer*. 1995;75(12):2959–65.
- 223) Eggermont AM, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522–30.
- 224) Merchant M et al. Phase 1 clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;p. clincanres. 0491.2015.

- 225) Georger B, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;86:358–63.
- 226) Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. [83]
- 227) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32.
- 228) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015. 372(4): 320-30.
- 229) ClinicalTrials.gov, A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). 2018.
- 230) Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34.
- 231) Davis KL et al. ADVL1412: Initial results of a phase I/II study of nivolumab and ipilimumab in pediatric patients with relapsed/ refractory solid tumors—A COG study. 2017, American Society of Clinical Oncology.
- 232) Singh BP, Salama AKS. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers* 2016;8:17.
- 233) Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2014;383(9919):816–27.
- 234) Mandalà M, Voit C. Targeting BRAF in melanoma: Biological and clinical challenges. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:239–55.

- 235) Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, MacLennan GT, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol* 2018;**31**:24–38.
- 236) Patel H, Yacoub N, Mishra R, *et al.* Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers* 2020;**12**:482.
- 237) Lu C, *et al.* The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Investig Dermatol.* 2015;**135**(3):816–23.
- 238) McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;**31**:499–506.
- 239) Chapman PB, Robert C, Larkin J, *et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation- positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol* 2017;**28**:2581–7.
- 240) Chisholm JC, Suvada J, Dunkel IJ, *et al.* BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAF mutation-positive melanoma. *Pediatric Blood Cancer* 2018;**65**(5): e26947.
- 241) Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med.* 2011;**364**(8):772–4.
- 242) Flaherty KT, *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in meta- static melanoma. *N Engl J Med.* 2010;**363**(9):809–19.
- 243) Carnahan J, *et al.* Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth. *Mol Cancer Therap.* 2010;**9**(8):2399–410.
- 244) Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;**380**:358–65.

- 245) Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):555–67.
- 246) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107–14.
- 247) Guillot B, et al. Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Société française de dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* (2018)
- 248) Hayes FA, Green AA. Malignant melanoma in childhood:clinical course and response to chemotherapy. *J ClinOncol*.1984;2(11):1229–34.
- 249) Boddie AW, Cangir A. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy with dacarbazine in high-risk childhood melanoma. *Cancer*.1987;60(8):1720–3.
- 250) Peter C, et al. Hyperthermic isolated regional perfusion in the treatment of extremity melanoma in children and adolescents. *Cancer*. 1989;63:199–203.
- 251) Hennequin C, et al. Radiothérapie des cancers cutanés. *Cancer Radiother* (2016)
- 252) Radiotherapy for Melanoma: More than DNA Damage, Susanne J. Rogers , Emsad Puric, Brigitte Eberle , Niloy R. Datta , and Stephan B. Bodis .Hindawi,*Dermatology Research and Practice* Volume 2019, Article ID 9435389, 9 pages
- 253) Wing EJ, et al. Recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor enhances monocyte cytotoxicity and secretion of tumor necrosis factor alpha and interferon in cancer patients. *Blood*. 1989;73(3):643–

- 254) Pediatric oncology surveillance imaging: two recommendations. Abandon CT scanning, and randomize to imaging or solely clinical follow-up ,Kieran McHugh , Derek J Roebuck 2014 Jan;61(1):3-6.
- 255) Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care Jürgen Bauer , Petra Büttner, Tine Sander Wiecker, Heike Luther, Claus Garbe, 2005 Apr 1;161(7):620-7.
- 256) Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents, Council on Environmental Health; Section on Dermatology, Sophie J Balk 2011 Mar;127(3):588-97.
- 257) Chemoprevention agents for melanoma: A path forward into phase 3 clinical trials,Joanne M Jeter, Tawnya L Bowles, Clara Curiel-Lewandrowski, Susan M Swetter, Fabian V Filipp, Zalfa A Abdel-Malek, Larisa J Geskin, Jerry D Brewer, Jack L Arbiser, Jeffrey E Gershenwald, Emily Y Chu , John M Kirkwood, 2019 Jan 1;125(1):18-44.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 77

سنة: 2023

## سرطان الجلد عند الأطفال : حوالي حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيد عمر بوعنصور

المزاد في 04 مارس 1996 بسوق الأربعاء القنيطرة

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

الكلمات المفتاحية: الميلانوما - الطفل - الأنسجة - بريسو - العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد سيدي زهير العلمي الفلوس

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد نوفل فجال

أستاذ في الجراحة التجميلية والترميمية والتجميلية

عضو

السيد هشام زرهون

أستاذ في جراحة الأطفال

عضو

السيد بوشعيب حماوي

أستاذ في قسم أمراض الأنف والأذن والحنجرة وجراحة عنق الرحم