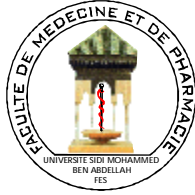


UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 139/12

**LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU MELANOME
ACRAL
(A propos de 07 cas)**

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/10/2012

PAR
Mme. LAMOUAFFAQ ZINEB
Née le 30 Août 1986 à Beni mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mélanome acral- Biopsie exérèse - Localisation plantaire et unguéale -
Reconstruction

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. EL MRINI ABDELMAJID.....	RAPPORTEUR
Professeur de Traumatologie-orthopédie	
Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA.....	JUGE
Professeur de Dermatologie	

PLAN

INTRODUCTION	6
MATERIELS ET METHODES	8
I. Matériels :	9
II. Méthodes :	9
RESULTATS.....	10
I. Observations des malades :	11
II. Analyse des résultats :	23
1. Epidémiologie :	23
2. Clinique :	26
3. Traitement :	29
DISCUSSION	31
I. Rappel histologique	32
1. l'épiderme :	32
2 – Le derme :	35
3 – L'hypoderme :	36
4 – Les annexes cutanées :	36
5. Vascularisation de la peau :	37
6. Innervation de la peau :	37
7-Particularités de la région palmo-plantaire :	37
II. Rappel physiologique : Mélanogénèse :	38
III. Cancérogenèse cutanée	42
IV. Epidémiologie :	44
A. Données statistiques :	44
1-Fréquence :	44
2- Sex-ratio :	45
3 -Répartition selon l'âge :	46

4 – Topographie:	46
B- Facteurs de risque :	47
1- Mélanome non acral :.....	47
2 - Mélanome acral.....	49
V. Aspects cliniques :.....	52
1-Mélanome à Extension Superficielle (SSM) :	54
2-Mélanome Nodulaire :.....	55
3-Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin):	55
4-Mélanome Acrolentigineux :	56
VI. LE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE	59
1-Principe et intérêt de la biopsie-exérèse :	59
2 – Technique de la biopsie-exérèse :	59
3. Résultat :	61
VII: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	67
1. Lésions non mélanocytaires :.....	67
2- Lésions mélanocytaires :.....	68
VIII. Bilan d'extension :	71
IX. Classifications :	74
X. Traitement:	78
A. Stade Local du mélanome (stades I et II de l'AJCC) :	78
1. La chirurgie :	78
2. Traitements adjuvants de la tumeur au stade local :	82
3. La chimiothérapie :	86
4. La radiothérapie :.....	86
5. L'immunothérapie :.....	86

B – Stade de métastases locorégionales (stade III) :	87
1- Métastases ganglionnaires :	87
2- Métastases en transit :	88
C – Traitement du mélanome métastatique :.....	89
1- La chirurgie :	89
2 – La radiothérapie	90
3 – La chimiothérapie :.....	90
D- STRATEGIE THERAPEUTIQUE	92
XI:EVOLUTION ET PRONOSTIC.	93
1. EVOLUTION :.....	93
2. PRONOSTIC :.....	96
CONCLUSION	100
RESUME	102
BIBLIOGRAPHIE	106

ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALM	: Mélanome Acro-Lentigineux
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BiCNU	: Carmustine
CCNU	: Lomustine
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
DTIC	: Dacarbazine
FNCLCC	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le cancer.
GS	: Ganglion Sentinelle
H/F	: Homme/Femme
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
MU	: Million Unités
SFD	: Société Française de Dermatologie
SOR	: Standards Options Recommendations
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes. C'est une tumeur rare dont l'incidence est en forte augmentation surtout chez les sujets de race blanche. Le mélanome acral (siège péri unguéal et plantaire) est encore plus rare, il représente 3 à 15% des mélanomes cutanés et moins de 1% de l'ensemble des mélanomes. Au Maroc, cette localisation constitue la forme prédominante avec une atteinte élective plantaire : 56,8 % de tous les mélanomes cutanés [1].

Malgré son siège accessible cliniquement, le mélanome acral est souvent diagnostiqué à un stade tardif ce qui rend son pronostic plus défavorable.

Nous proposons par ce travail d'apporter une contribution à l'étude du mélanome acral qui reste caractérisé par la rareté des études et le manque d'une stratégie thérapeutique codifiée.

A travers notre étude, nous envisageons d'analyser les aspects thérapeutiques et évolutifs du mélanome acral, tout en mettant le point sur le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et pronostique des cas de mélanome acral répertoriés au service de chirurgie ostéoarticulaire du CHU Hassan II de Fès dans la période allant de janvier 2009 à juin 2012.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels :

Ce travail est une étude rétrospective étalée sur une période de 3 ans et demi comprise entre janvier 2009 et juin 2012 réalisée au sein du service de chirurgie ostéoarticulaire du CHU Hassan II de Fès.

Tous les malades ayant un mélanome acral confirmé histologiquement ont été recrutés dans cette étude.

II. Méthodes :

Les méthodes d'étude utilisées ont été basées sur l'exploitation des dossiers des malades porteurs de mélanome acral confirmé histologiquement.

L'étude des dossiers a été facilitée par une fiche d'exploitation qui a permis le recueil de données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, ainsi que les types histologiques et l'évolution, afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous étions confrontés à de nombreuses difficultés, notamment le manque de certaines données concernant essentiellement l'évolution et le suivi postopératoire.

– Critères d'inclusion :

Notre étude a inclue les patients ayant les critères suivants :

- Malades opérés dans le service durant la période de l'étude.
- Les cas dont le diagnostic a été confirmé histologiquement.

RESULTATS

I. Observations des malades :

Observation n°1 :

Mme B. R. âgée de 70ans, mariée mère de 6 enfants, femme au foyer, sans antécédents, hospitalisée le 27/03/2009 au service pour une tuméfaction plantaire.

La patiente présentait depuis 2ans une tuméfaction au niveau du talon droit ayant augmenté progressivement de volume, indolore, évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve une tumeur bourgeonnante pigmentée au niveau du talon droit faisant 7cm de grand axe, saignant au contact.



Figure 1 : mélanome acral au niveau du talon droit [2].

L'examen des aires ganglionnaires trouve des adénopathies inguinales lenticulaires bilatérales.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension a révélé la présence d'adénopathies profondes médiastinales et abdominales.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome acrolentigineux, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 20mm et le niveau d'invasion de Clark à IV.

Observation N°2

Mme K. K. âgée de 70ans, mariée mère de 8 enfants, femme au foyer, sans antécédents, hospitalisée le 01/04/2009 au service pour une tuméfaction plantaire.

La patiente présentait depuis 3mois une tuméfaction au niveau de la plante du pied droit ayant augmenté progressivement de volume, indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve une tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée au niveau de la plante du pied droit, saignant au contact, avec bords irréguliers, faisant 6cm de grand axe.



Figure2 : mélanome au niveau de la plante du pied droit [2].

L'examen des aires ganglionnaires trouve des adénopathies inguinales droites au nombre de 4.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome acrolentigineux, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 10mm et le niveau d'invasion de Clark à V.

La patiente a bénéficié également d'un curage ganglionnaire : 2ganglions ont été prélevés et les 2 ont été atteints d'après les résultats de l'étude ana-path.

La patiente a bénéficié d'une chirurgie réparatrice ayant consisté à une greffe d'un lambeau cutané.

Observation n° 3

Mme B. A. âgée de 80ans, veuve mère de 7 enfants, femme au foyer, sans antécédents, hospitalisée le 06/07/2009 au service pour une ulcération plantaire.

La patiente a présenté 5mois avant son admission une ulcération au niveau du talon gauche ayant augmenté progressivement de volume, indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve un nodule au niveau du talon gauche pigmenté faisant 4cm de grand axe, ne saignant pas au contact.

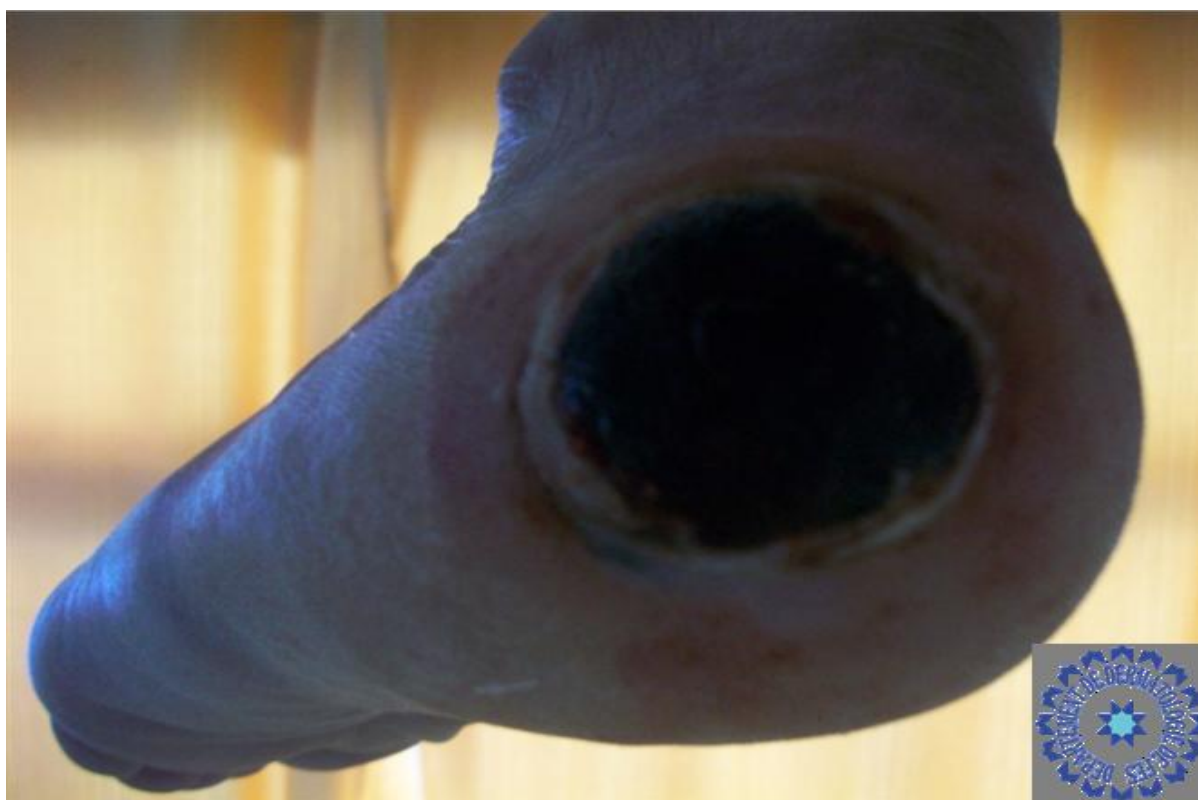


Figure3 : mélanome au niveau du talon gauche [2].

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome nodulaire, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 8mm et le niveau d'invasion de Clark à IV.

Observation N°4

M. S. M. âgé de 80ans, marié père de 8 enfants, agriculteur de profession, ayant comme antécédent la notion d'exposition solaire avec la notion de microtraumatismes au niveau des mains, hospitalisée le 12/10/2009 au service pour une tuméfaction de la main gauche.

Le patient présentait 5mois avant son admission une tuméfaction au niveau de la main gauche ayant augmenté progressivement de volume, indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve un nodule pigmenté au niveau de la face dorsale de la main gauche faisant 3cm de grand axe. Les aires ganglionnaires étaient libres.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome nodulaire, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 5mm et le niveau d'invasion de Clark à IV.

Observation N°5

Mme. Z. B. âgée de 30ans, mariée mère de 3 enfants, femme de ménage de profession, ayant comme antécédent la notion de microtraumatismes des pieds. Hospitalisée le 09/11/2009 au service pour une tuméfaction plantaire.

La patiente présentait 6mois avant son admission une tuméfaction au niveau de la plante du pied droit ayant augmenté progressivement de volume, indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve un nodule pigmenté au niveau de la partie interne de la plante du pied droit faisant 6cm de grand axe.les aires ganglionnaires étaient libres.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome nodulaire, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 4mm et le niveau d'invasion de Clark à IV.

Observation N°6

M. M. M. âgée de 55ans, marié père de 5 enfants, ouvrier de profession, sans antécédents. Hospitalisé le 24/12/2010 au service pour une ulcération plantaire.

Le patient présentait 10ans avant son admission un naevus au niveau de la plante du pied gauche ayant augmenté progressivement de volume, compliqué 6mois avant son admission d'une ulcération indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve une macule achromique au niveau de la plante du pied gauche centrée par une ulcération de 1cm de grand axe ne saignant pas au contact, la totalité de la lésion faisant 7cm de grand axe.



Figure 4 : mélanome acral au niveau de la plante du pied gauche [2].

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude ana-path qui était en faveur d'un mélanome nodulaire, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 10mm et le niveau d'invasion de Clark à IV.

Observation N°7

M. M. H. âgée de 57ans, marié père de 5 enfants, agriculteur de profession, ayant comme antécédent la notion d'exposition solaire d'intensité moyenne et la notion de microtraumatismes des pieds. Hospitalisée le 15/05/2012 au service pour une tuméfaction plantaire.

Le patient présentait 6ans avant son admission une tuméfaction au niveau du talon droit ayant augmenté progressivement de volume, indolore, ne saignant pas au contact évoluant dans un contexte de conservation de l'état général et d'apyrexie.

L'examen clinique trouve une macule pigmentée au niveau du talon droit, squameuse, ne saignant pas au contact faisant 11cm de grand axe avec contours irréguliers.



Figure 5 : mélanome acral au niveau du talon droit [2].

L'examen des aires ganglionnaires trouve des adénopathies inguinales droites.

Une biopsie a été réalisé dont le résultat était en faveur d'un mélanome.

Le bilan d'extension n'a pas révélé la présence de métastases.

Le patient a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur avec étude anapath qui était en faveur d'un mélanome nodulaire, les limites d'exérèse étaient saines, l'indice de Breslow à 4mm et le niveau d'invasion de Clark à III.

II. Analyse des résultats :

1. Epidémiologie :

Sur une durée de 3ans et demi 7cas ont été recrutés :

1.1. Répartition selon le sexe :

Une légère prédominance féminine a été remarquée avec un sexe ratio de :
4F/3H.

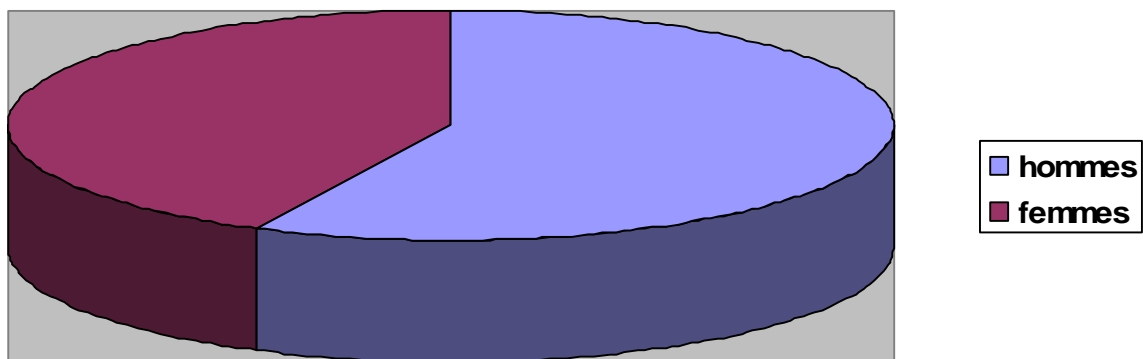


Figure 6: répartition selon le sexe

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen était de 63 ans avec des extrêmes d'âge de : 30 ans – 80 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 70 et 80 ans.

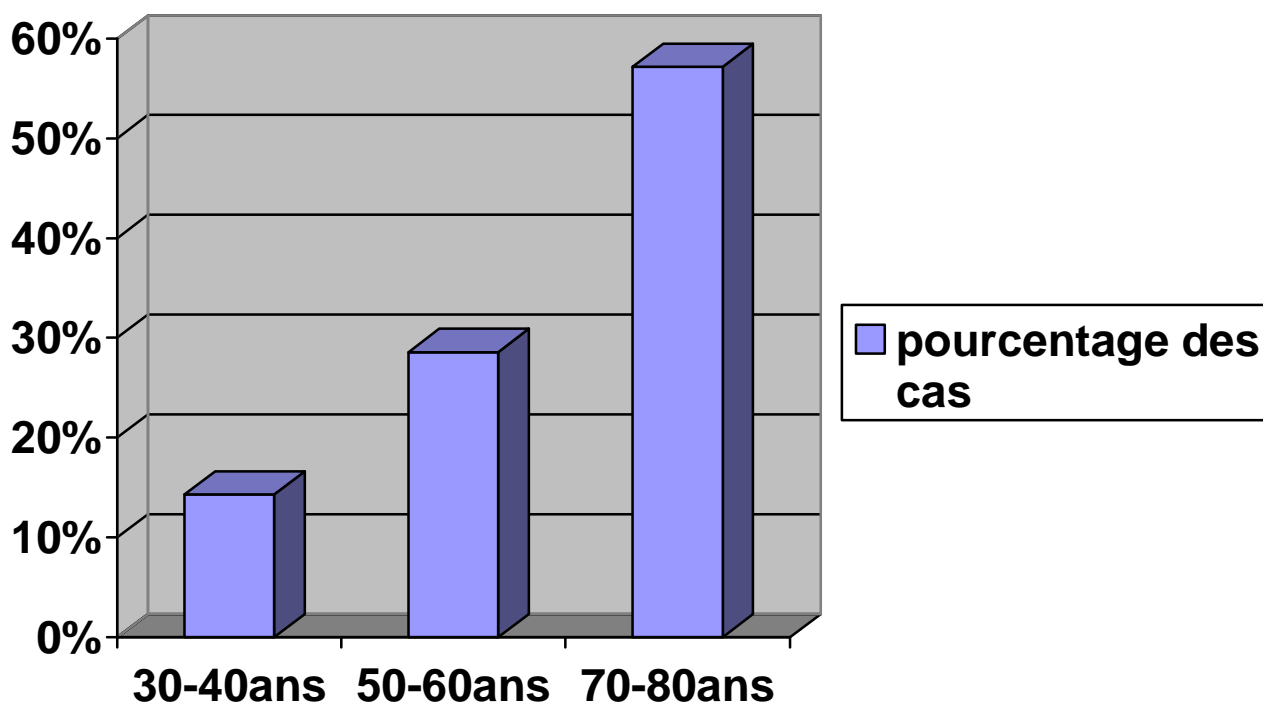


Figure 7:répartition selon l'âge

1.3. facteurs de risque :

Microtraumatisme : chez 3 patients.

L'exposition solaire : chez 2 patients.

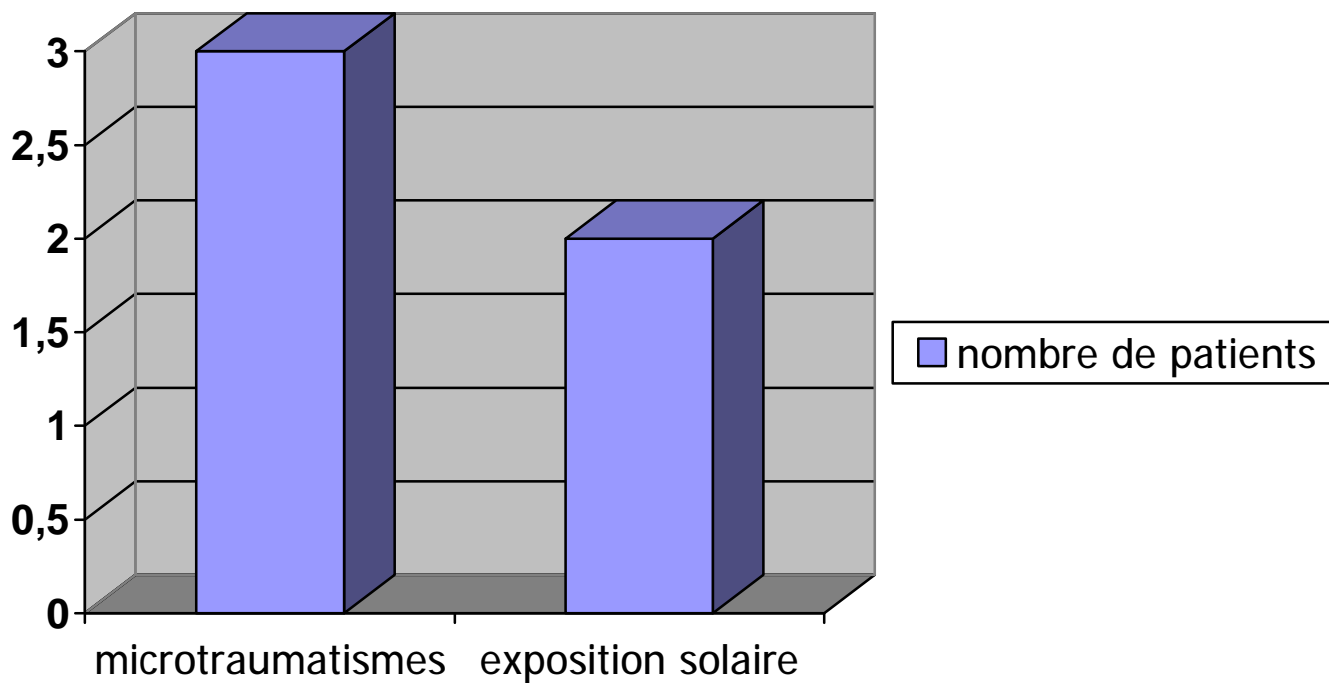


Figure 8: fréquence des facteurs de risque de mélanome retrouvés

2. Clinique :

2.1. signes révélateurs :

Nodule : 3

Macule : 2

Tumeur ulcéro-bourgeonnante : 2

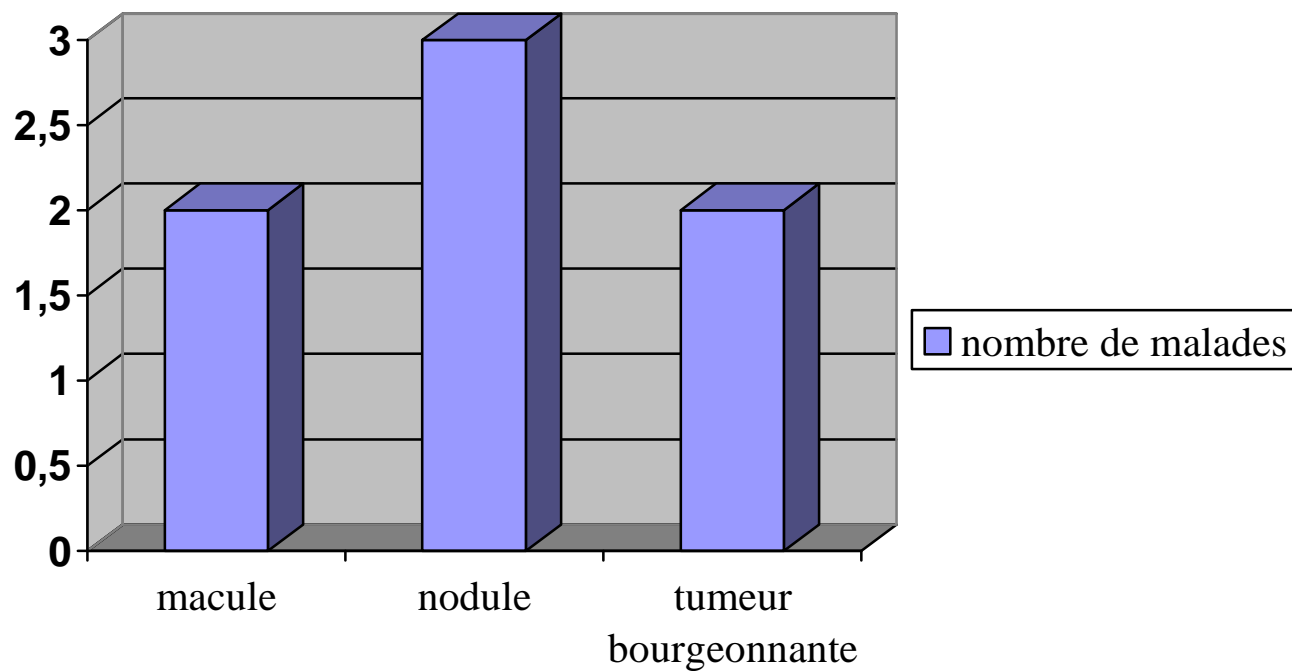


Figure 9: répartition des patients selon le signe révélateur

2.2. taille tumorale :

La taille de la tumeur variait entre 3 et 11cm avec une taille moyenne de 6,2cm.

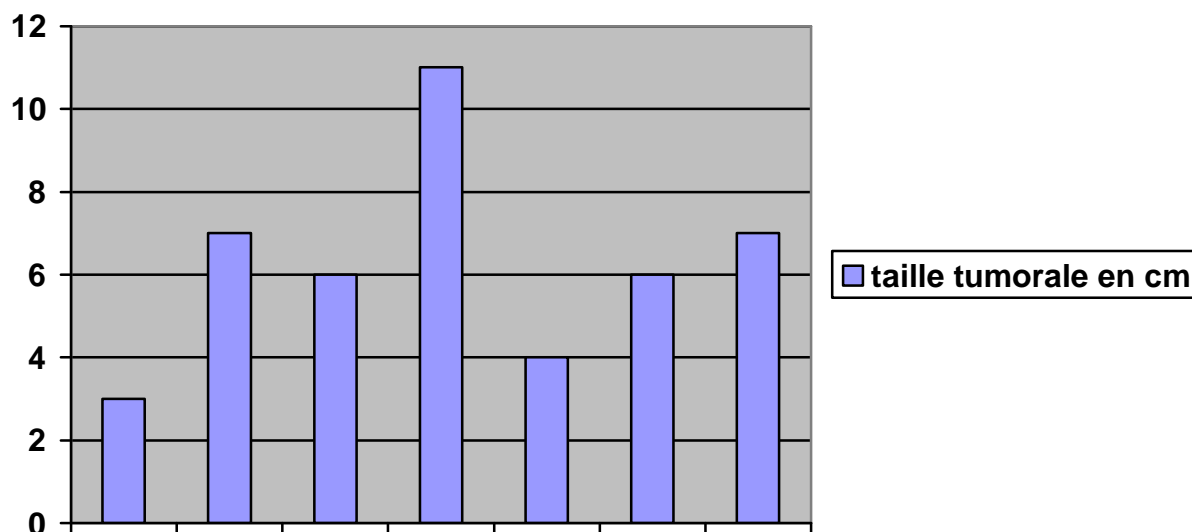


Figure 10 : taille tumorale en cm.

2.3. couleur :

Achromique : 1

Pigmentée : 6

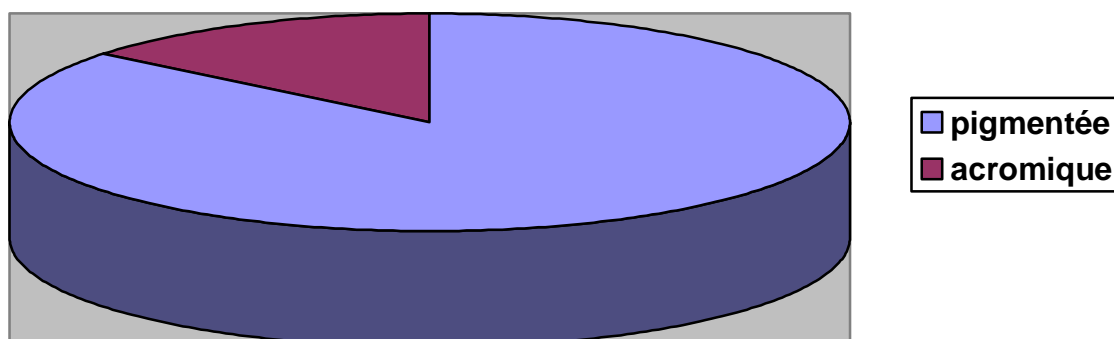


Figure 11 : couleur de la tumeur

2.4. siège tumorale :

Unguéal : 0

Plante du pied : 3

Talon : 3

Main (face dorsale) : 1

Orteil : 0

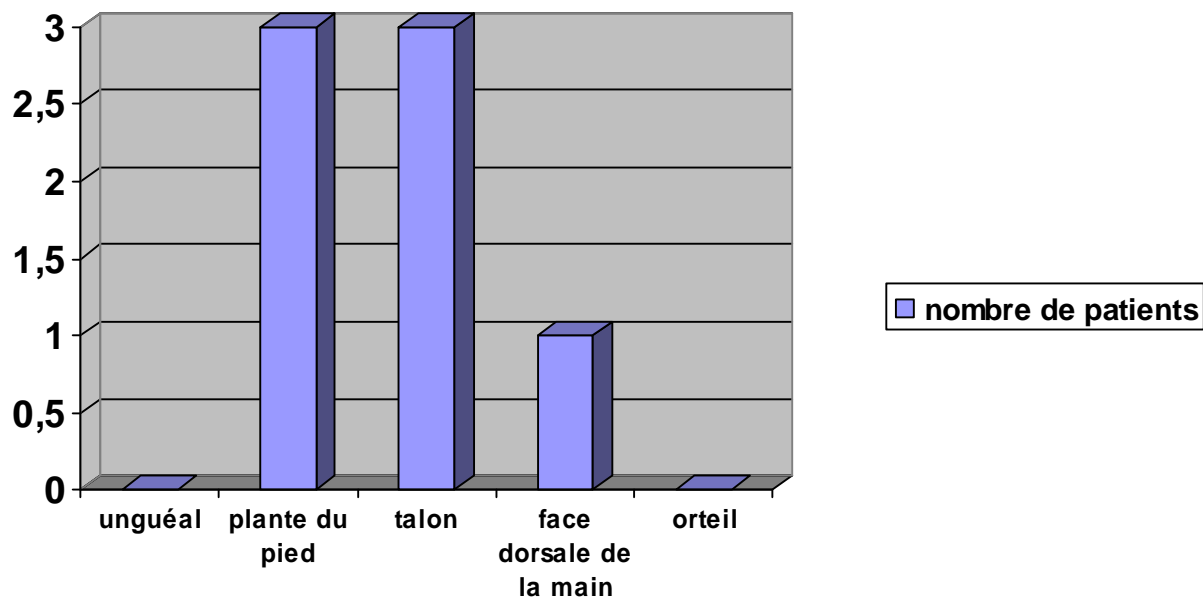


Figure 12 : répartition des patients selon le siège de la tumeur

2.5. adénopathies inguinales :

Présentes : 3

Absentes : 4

3. Traitement :

3.1. Exérèse chirurgicale de la tumeur :

L'exérèse de la tumeur a été réalisée chez tous les patients. Cette exérèse a été estimée de « large » chez tous les malades.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a permis de préciser que :

- Les limites de résection étaient saines chez tous les patients.
- Le type histologique nodulaire était le plus fréquent, trouvé dans 5 cas. Et le type acrolentigineux a été trouvé dans les 2 autres cas.

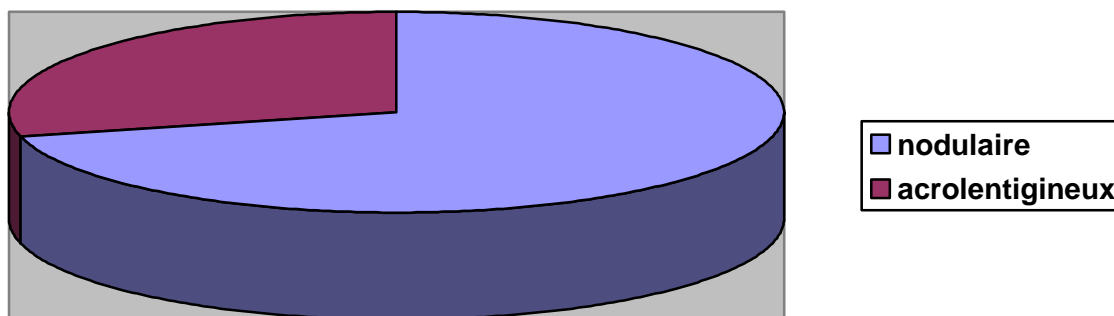


Figure 13 : répartition des cas selon le type histologique.

- Le niveau d'invasion de Clark a été précisé dans tous les cas. Ainsi 4 malades avaient un niveau de Clark à IV, 2 avaient un niveau de Clark à V et un malade avait un niveau de Clark à III.
- L'indice de Breslow a été précisé chez tous les malades. Il a été de 8,7mm en moyenne avec des extrêmes de 4 et 20 mm.

3.2. Curage ganglionnaire :

Un seul patient a bénéficié d'un curage ganglionnaire parmi les trois patients présentant des adénopathies inguinales.

3.3. Chirurgie réparatrice :

Un seul malade a bénéficié d'une chirurgie réparatrice consistant à une greffe cutanée.

DISCUSSION

I. Rappel histologique : [3, 4, 5]

La peau se compose de 3 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

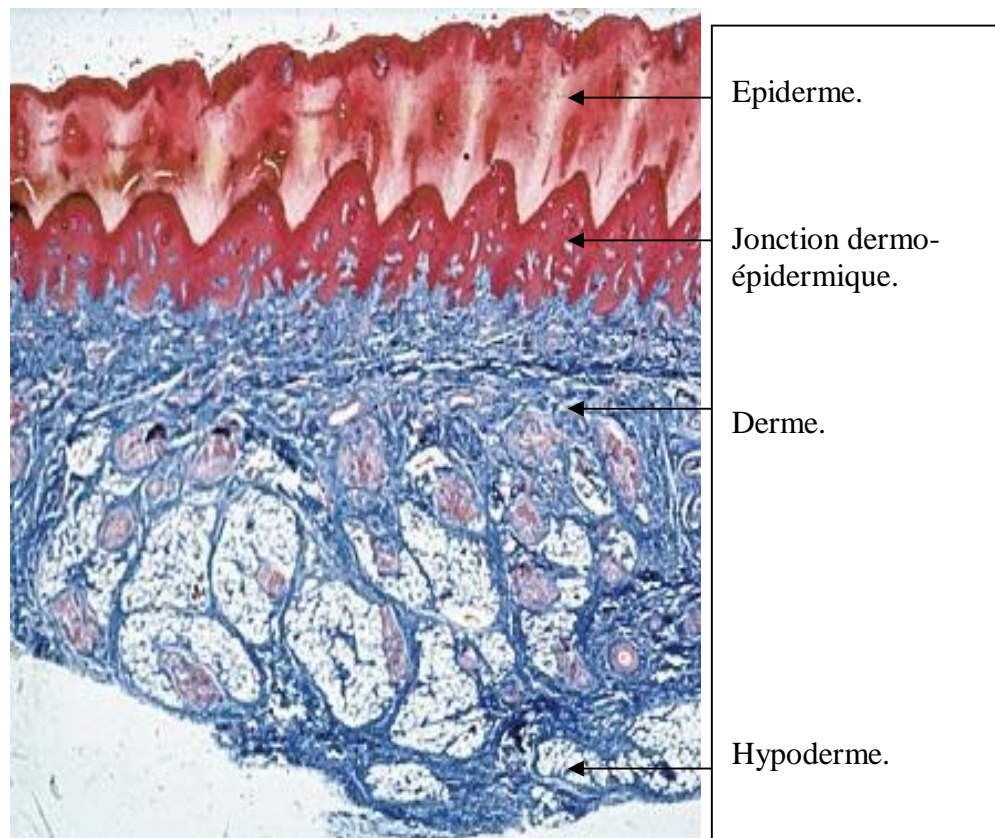


Figure 14: Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu) [5].

1. L'épiderme :

L'épiderme, la couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres et des canaux sudorifères.

Il est mis au contact du derme par un ensemble de structures désignées sous le nom de jonction dermo-épidermique.

a. Les kératinocytes :

Le kératinocyte est la cellule épidermique essentielle, il modifie sa morphologie suivant sa situation dans les couches de l'épiderme et son état de maturation. On distingue ainsi plusieurs couches au niveau de l'épiderme :

La couche basale ou germinative : cellules cubiques ou prismatiques, prolifèrent par division mitotique et assurent le renouvellement de l'épiderme.

La couche à épines ou spinocellulaire : les cellules commencent à s'aplatir, mais leur noyau et organites cytoplasmiques sont intacts. Les épines observées en microscopie optique correspondent à des systèmes de jonction appelés : Desmosomes.

La couche granuleuse : cellules très aplaties, les noyaux commencent à dégénérer et surtout commencent à apparaître les grains de kératohyaline.

La couche de transition appelée également couche claire.

La couche cornée est formée de kératinocytes ayant perdu leur noyau et leurs organites.

b. les mélanocytes :

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial, Ils dérivent de la crête neurale. Ce sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau.

Les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale de l'épiderme. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques.

Les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes s'insinuent entre les kératinocytes représentant avec eux l'unité épidermique de mélanisation (UEM). Le

mélanocyte transfère sa mélanine aux kératinocytes sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes.

Une UEM= un mélanocyte + une quarantaine de kératinocytes

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Ainsi, leur densité est de 2000/mm² pour la peau de la face et de 1000/mm² pour celle du corps. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines, la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments mélaniques que ces cellules produisent.



CC : Couche cornée CG : Couche granuleuse JDE : Jonction dermo-épidermique

CS : Couche spinocellulaire CB : Couche basale.

Figure 15: coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes dans l'épiderme

c. les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dispersées entre les kératinocytes de la couche spinocellulaire de l'épiderme, pourvues de corps cellulaires peu colorés, riches en lysosomes, et contiennent des inclusions caractéristiques appelées « corps de Birbeck » qui sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi. Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes.

d. les cellules de Merkel :

Ces cellules appartiennent au système neuroendocrinien diffus et sont situées dans la couche basale. Ressemblent morphologiquement aux cellules basales avec deux différences :

- possèdent des granules neuroendocrines arrondis entourés par une membrane.
- des terminaisons nerveuses amyéliniques intraépithéliales viennent au contact de ces cellules.

Elles jouent un rôle sensoriel et neurosécrétoire.

2 – Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif de soutien riche en vaisseaux sanguins. Il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux, les corpuscules tactiles ainsi que des cellules dendritiques d'origine médullaire.

Il s'organise en deux couches :

- Couche sous épithéliale appelée également derme papillaire: la plus superficielle : composée de tissu conjonctif lâche avec de fines fibres élastiques. La surface de la frontière avec l'épiderme est augmentée par la

présence de petites expansions en forme de mamelons (papilles dermiques).

- Couche réticulaire : la plus profonde : plus dense que la précédente avec des fibres de collagène en faisceaux et des fibres élastiques enchevêtrées en plexus.

3 – L'hypoderme :

Il s'agit de tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous jacents. Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux), des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface.

4 – Les annexes cutanées :

4 – 1. Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur. Leur portion sécrétrice est entourée de cellules myo-épithéliales, elle siège dans le derme profond. Leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère. Ces glandes sont de deux types :

- Eccrines, réparties sur tout le tégument.
- Apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires.

4 – 2. Le follicule pilo-sébacé :

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

Les glandes sébacées, sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, sécrétant le sébum. Leur portion sécrétrice est formée d'une ou de plusieurs alvéoles

dilatées en sacs. Leur canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil.

4 - 3. Les ongles :

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

5. Vascularisation de la peau :

Composée de 3 réseaux anastomotiques parallèles à la surface cutanée. Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques suivent le trajet du réseau veineux.

6. Innervation de la peau :

Le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs provenant du système nerveux autonome, et des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques.

7-Particularités de la région palmo-plantaire :

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

II. Rappel physiologique : Mélanogénèse :

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution, ou de transfert, des mélanines dans l'épiderme.

La synthèse de ces pigments responsables de la couleur de la peau et des poils a lieu dans l'unité épidermique de mélanisation, dans des organites dérivés des vésicules golgiennes ou du réticulum endoplasmique granulaire, les mélanosomes. Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et nécessite la présence d'un enzyme, la tyrosinase [4].

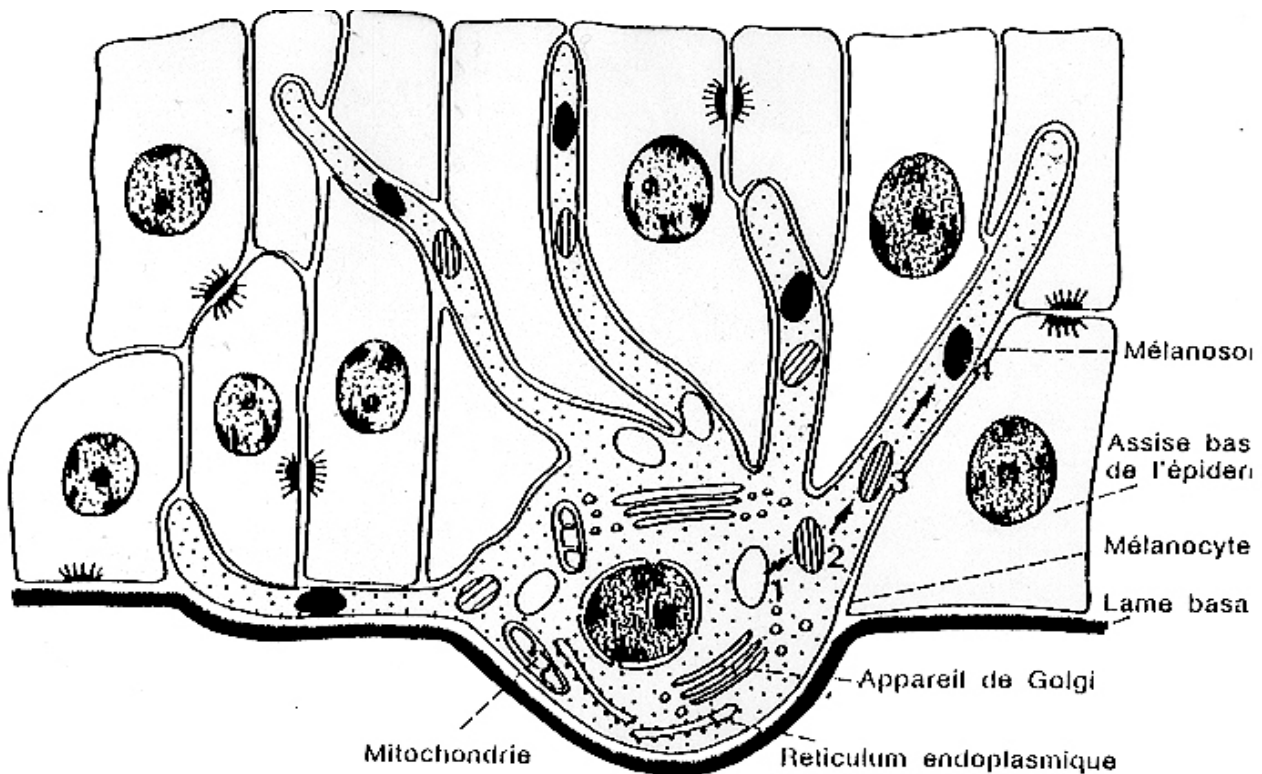


Figure 16: Schéma de l'Unité Epidermique Mélanocytaire.

On distingue quatre stades de maturation des mélanosomes :

Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes de stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes de stade II

se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III. Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible.

Ces mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes grâce aux microtubules et aux microfilaments. Au niveau du bout des dendrites ils sont transférés par des phénomènes d'exocytose et de phagocytose aux kératinocytes qui digèrent ensuite les membranes, de façon enzymatique, plus ou moins vite selon les types de peau [4].

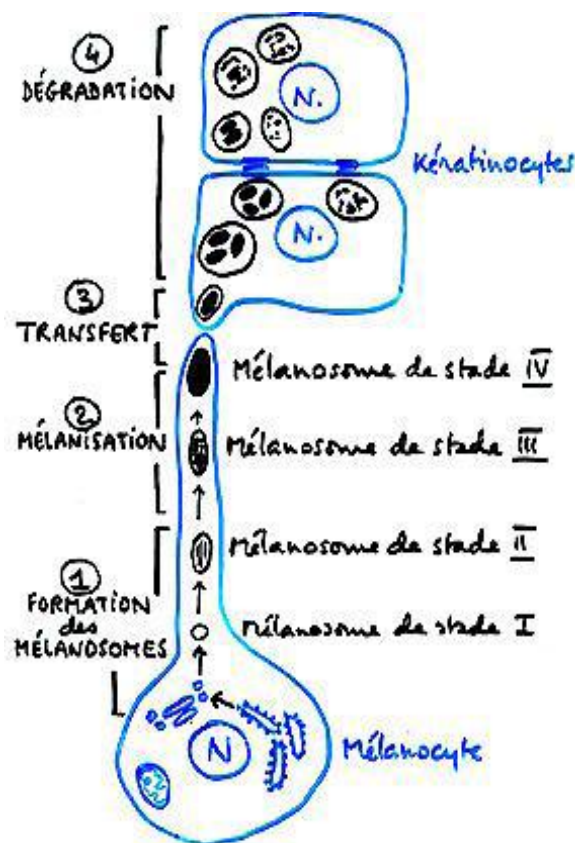


Figure 17: Schéma montrant de la différenciation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes [5].

Le rôle principal du pigment mélanique est de protéger les structures cutanées contre les ultraviolets [4].

Il existe deux types de mélanines :

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

La synthèse de ces deux types de mélanines peut être modifiée par des facteurs extérieurs notamment les radiations solaires, qui représentent le stimulus physiologique le plus important de la mélanogénèse. Les radiations UV peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement par l'intermédiaire de la libération de facteurs kératinocytaires notamment l'alpha-MSH et le bêta-MSH. Ces deux hormones appelées également mélanocortines entraînent, en se liant à leurs récepteurs, une activation de l'adenylate cyclase puis une augmentation de la teneur intramélanocytaire en AMPc et une activation de la protéine kinase A (PKA).

Cette activation conduit à une augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes de la Tyrosinase provoquant une augmentation de leur expression.

Selon l'intensité de synthèse de mélanine ; la peau peut prendre des couleurs diverses réalisant ce qu'on appelle le phototype, classé par Fitzpatrick en 6 groupes [4] :

§ phototype I

Réaction au soleil : ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil.

Type : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux.

§ phototype II

Réaction au soleil : bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil.

Type : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs.

§ phototype III

Réaction au soleil : a parfois des coups de soleil, bronze progressivement.

Type : peau claire, cheveux blonds ou châtain.

§ phototype IV

Réaction au soleil : attrape peu de coups de soleil, bronze bien.

Type : peau mate, cheveux châains ou bruns, yeux foncés.

§ phototype V

Réaction au soleil : a rarement des coups de soleil, bronze facilement.

Type : peau foncée, yeux foncés.

§ phototype VI

Réaction au soleil : peau foncée, coups de soleil exceptionnels.

Type : peau noire.

III. Cancérogenèse cutanée [6, 7, 8]

La survenue dans un organisme d'une tumeur maligne est liée à l'émergence d'un clone cellulaire échappant aux lois qui régissent la prolifération et la cohabitation cellulaire normales.

La cellule cancéreuse se caractérise par deux propriétés fondamentales :

- La capacité de se reproduire au delà des limites fixées par le renouvellement naturel du tissu auquel elle appartient.
- Le pouvoir de coloniser des territoires tissulaires normalement réservés à d'autres catégories cellulaires.

Transformation des mélanocytes.

La transformation des mélanocytes est liée à la succession d'événements génétiques qui s'accumulent et font progressivement passer la cellule d'un état dit normal à un état dit cancéreux.

Schématiquement on définit trois grandes étapes :

1- 1. L'initiation :

C'est un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive de l'ADN est produite (mutation). Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées.

Parmi les agents initiateurs: les virus, les produits chimiques, les rayons...

1-2. La Promotion :

C'est la prolifération clonale des cellules initiées. Les promoteurs tumoraux ne sont pas, en général, des agents mutagènes ou carcinogènes par eux-mêmes, on peut citer ; les hormones, l'inflammation chronique, mais aussi les facteurs de

croissance. Leur pouvoir promoteur est défini, par la réduction du temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs.

Histologiquement, on observera la transformation du phénotype normal en un phénotype malin, sous l'effet des promoteurs : ce qu'on appelle parfois la conversion. Ce stade permet de définir les états dits « pré néoplasiques » ou les « formes frontières » ou les « formes in situ ».

1-3. La Progression tumorale :

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Cette phase se prolonge par l'acquisition progressive des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique et de la résistance aux antimétabolites.

IV. Epidémiologie :

A. Données statistiques :

1-Fréquence :

L'incidence du mélanome a augmenté partout dans le monde ces dernières trente années. Elle double environ tous les dix ans, elle est de 70 000 nouveaux cas par an ; soit 12 à 13 cas/100 000 habitants/an [9].

Cette incidence varie d'un facteur de 100 en fonction de la localisation géographique. Les valeurs les plus élevées dans le monde sont observées dans les pays à proximité de l'équateur tel que l'Australie qui connaît une incidence de 40 à 50 cas annuels par 100 000 habitants.

En Europe, le taux d'incidence est entre 3 et 15 cas/100 000 habitants/an avec des taux plus élevés dans les pays du nord [10]. En France, l'incidence du mélanome est de 9 à 10 nouveaux cas/100000 habitants/an [11].

Aux Etats-Unis d'Amérique, le mélanome présente 4% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées en 2004, avec un nombre de cas de 55100 [12].

Par contre, les zones les moins touchées sont principalement l'Asie et l'Afrique. Les pays asiatiques tels que la Chine, l'Inde le Japon et Singapour enregistrent les valeurs les plus basses avec un taux d'incidence de moins de 0,5 cas/100 000 habitants/ an [13].

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidences faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations. Le Togo, à titre d'exemple, compte 0,07 cas/100 000 habitants/an [14].

Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risques et habitudes que les autres pays de Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. En fait, les statistiques officielles sont rares. Néanmoins, on rapporte que 287 cas de mélanome ont été

répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Casablanca et de Rabat, donnant un taux d'incidence de 0,048 cas/100.000 habitants/an [13]. Selon une nouvelle étude publiée en 2004, faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca, le mélanome cutané représente 3,5 % des cancers cutanés diagnostiqués sur une période s'étalant entre 1984 et 2002 [9, 15]. A Fès, cette fréquence est estimée à 4,3% selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomopathologie du CHU Hassan II.

à Fréquence du mélanome acral :

Le mélanome acral représente 3 à 15 % de tous les mélanomes cutanés [16]. Cependant, il y'a des variations importantes de sa proportion d'un minimum de 2-13 % chez les caucasiens à une proportion nettement supérieure dans d'autres groupes ethniques qui n'ont pas de facteurs de risque de mélanome. Selon les estimations, elle est de 20-34% chez les Hispaniques, 35-49% chez les Asiatiques et 50-70% chez les noirs [16, 17].

Au Maghreb, les études faites sur le mélanome plantaire montrent que sa proportion varie également de 50% en Algérie à 70% en Tunisie [9].

Le Maroc partage cette particularité de prédominance du mélanome acral avec les autres pays Africains : 63,4 % des sujets sont touchés aux membres inférieurs avec une atteinte élective plantaire représentant 56,8 % de tous les mélanomes cutanés [9, 18]. Cette proportion élevée de cette variété tumorale chez les populations non caucasiennes a été expliquée par certains auteurs par la faible occurrence du mélanome dans d'autres sites, puisque son incidence est la même dans les différents groupes ethniques [19].

2- Sex-ratio :

Le mélanome malin semble plus fréquent chez la femme, mais cette différence n'est pas retrouvée dans toutes les statistiques. Ainsi, dans les pays occidentaux, le

taux d'incidence est de 9,5/100 000 habitants/an chez la femme et 7,6 chez l'homme, ce qui représente un sex-ratio homme/femme de 0,8 [20].

à Sex-ratio du mélanome acral :

La localisation acrale du mélanome connaît la même prédominance féminine dans les pays occidentaux avec un ratio H/F qui avoisine 0,55 [17].

Toutefois, ces différences ont tendances à s'inverser dans d'autres pays notamment chez les asiatiques qui présentent une prédominance masculine avec un sex-ratio qui dépasse 2 pour tous les mélanomes voire 6 pour le mélanome acral [21, 22].

Dans notre série, le sex-ratio H/F est de 0,75.

3 - Répartition selon l'âge :

L'âge moyen d'apparition du mélanome est de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme [20].

Au Maroc, L'âge moyen, tout sexe confondu est de 50 ans [9].

à Répartition du mélanome acral selon l'âge :

Le mélanome acral survient plus fréquemment chez le sujet âgé, avec un pic d'incidence se situant dans la 7ème décennie, et un âge moyen variant de 57 à 68 ans selon les études [23].

L'âge moyen de nos patients (63 ans) rejoint ces données de littérature. La nature histologique des lésions étudiées est en majorité de type nodulaire, connus pour leur survenus à un âge avancé, ce qui est le cas pour la plupart de nos patients.

4 - Topographie:

Le mélanome prédomine au niveau du thorax chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme [24].

Le mélanome ne se limite pas à la peau, il peut survenir au niveau des muqueuses (notamment buccale, ano-rectale et vulvo-vaginale), de certaines

structures oculaires (uvéïe, choroïde, rétine), ainsi qu'au niveau de l'oreille interne et des leptoméninges.

à Topographie du mélanome acral :

La plupart des mélanomes acraux se localisent au niveau des pieds (78,5%) dont 66% sont plantaires [22, 25]. Dans notre série 6 cas sur 7 se localisent au niveau du pied et ils sont tous au niveau plantaire. Cette quasi prédominance plantaire s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés qui seraient impliqués dans la genèse du mélanome. La localisation plantaire est également prédominante dans les autres pays du Maghreb (50% en Algérie et 70% en Tunisie) et surtout africaines (62% en Côte d'Ivoire à 100% en Mali). Ces pays partagent certaines habitudes comportementales telles que la marche pied nu qui expose éventuellement aux microtraumatismes.

La localisation sous-unguëale constitue 17% des mélanomes des extrémités, dont 73% siègent au niveau des mains [26]. Aucun cas de mélanome sous-unguéal n'a été rapporté dans notre série.

B- Facteurs de risque :

1- Mélanome non acral :

1-1.Prédisposition génétique :

- Nombre de nævi communs et/ou atypiques :

Le nombre de nævi communs et de nævi atypiques est un facteur indépendant fort pour l'occurrence d'un mélanome. Le risque relatif (RR) d'avoir un mélanome est d'autant plus élevé que le nombre de nævi communs ou de nævi atypiques est important [27].

- Nævus congénital géant :

L'existence d'un nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance) prédispose au risque de développer un mélanome [28, 29].

- Antécédent familial de mélanome :

Les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome chez : soit 2 membres de la parenté du premier degré, soit 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Cinq à dix pour cent des mélanomes surviennent dans un contexte familial. Le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents familiaux de mélanome est de 1,7 [30, 31].

- Le Xeroderma pigmentosum :

C'est une maladie génétique rare qui touche les gènes de réparation de l'ADN cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité aux ultraviolets et donc d'une augmentation de risque d'avoir un cancer [32].

- Phototype et caractéristiques physiques des sujets :

Les sujets à peau claire ou à cheveux roux ou blonds, ou les sujets ayant de nombreuses éphélides ou étant de phototype cutané de type I ont un risque relatif accru (RR >2) de développer un mélanome [30].

1-2. Antécédent personnel de mélanome :

Les sujets ayant eu un mélanome ont un risque plus élevé (RR compris entre 1,2 et 8,5) de développer un autre mélanome. Soixante pour cent des seconds mélanomes se développent dans les 12 mois et ont une épaisseur inférieure au mélanome initial [30].

1-3. L'exposition aux ultraviolets.

L'association entre le risque d'avoir un mélanome et l'exposition solaire est positive en ce qui concerne :

- la totalité des ultraviolets reçus au cours de la vie (RR = 1,3) ;
- l'exposition solaire intermittente (RR = 1,6).
- les antécédents de coups de soleil dans l'enfance (RR = 2,2) ou à l'âge adulte (RR = 1,9) [33].

1-4. Etat immunitaire [33].

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (tels que ceux traités par des immunosuppresseurs cytotoxiques). Ces malades doivent donc être régulièrement surveillés.

2 - Mélanome acral.

Certains facteurs de risque classiques du mélanome, tels que l'exposition solaire et la prédisposition génétique, semblent être moins impliqués dans le mélanome acral.

2.1. L'exposition solaire [19].

Le risque relatif de survenue de mélanome acral en cas d'exposition solaire intense est de 3,95. Dans notre série, la notion d'exposition solaire a été retrouvée dans 29% des cas (2cas sur 7). Cependant, il est difficile d'accepter un rôle direct de cette exposition dans une zone généralement protégée par les vêtements et couverte d'une couche cornéenne épaisse ou de tablette unguéale.

2.2. La prédisposition génétique [17].

Aucune prédisposition génétique au mélanome acral n'a été décrite. Kagashita et al, ont mené une enquête sur les allèles de l'HLA classe II et n'ont trouvé aucune corrélation entre celles-ci et les paramètres cliniques du mélanome acral. De même, dans notre série, aucun cas d'antécédent familial de mélanome n'a été retrouvé.

2.3. Transformation maligne de naevus des extrémités :

Bien que Kuchelmeister et al. ont trouvé que le mélanome acral ne provient de la transformation maligne d'un naevus préexistant que dans 10% des cas [23], plusieurs études récentes ont démontré une forte association entre la préexistence d'un naevus et le développement de mélanome au niveau des extrémités. En effet, dans une enquête de mélanome plantaire menée par Scrivner et al., la préexistence de naevus plantaire a été rapportée dans la majorité des cas [34]. Une autre étude cas-témoin effectuée par Green et al., ayant analysé 275 cas de mélanome acral en Australie et en Scotland a conclu une forte association entre le mélanome acral et le nombre élevé de naevi cutanés chez un patient ou la préexistence d'un naevus plantaire [35].

Cependant, dans notre série, on n'a noté en aucun cas la préexistence de naevus plantaire dans les antécédents.

2.4. Antécédent de traumatisme [19, 36].

Certains auteurs affirment que la survenue du mélanome acral est due dans 25 à 55 % des cas à un traumatisme en s'appuyant sur le fait que ces mélanomes surviennent dans des zones supportant du poids et sur leur prépondérance au niveau des ongles du pouce et du gros orteil qui sont plus exposés aux traumatismes.

Cependant, d'autres auteurs considèrent que cette association est due au fait que le traumatisme attire l'attention sur une lésion cutanée pigmentée, et non à une relation cause-effet.

Dans notre série, 3 cas sur 7 rapportent la notion de traumatisme plantaire. Nous nous demandons ici s'il s'agit d'un phénomène qui attire juste l'attention ou d'un événement qui illustre une fragilité accrue du tégument, ou bien s'agit-il d'un vrai facteur favorisant qui explique la prédominance du mélanome acral dans notre pays.

2.5. Autres facteurs [23].

Autres facteurs de risque ont été incriminés comme des affections virales ou l'exposition à certains facteurs chimiques ; en effet, Green et al., ont trouvé une forte association entre l'exposition aux produits agricoles chimiques et la survenue de mélanome acral.

D'autres études sont nécessaires pour appuyer ou réfuter cette association.

V. Aspects cliniques :

L'analyse sémiologique d'une lésion cutanée pigmentée suit la règle ABCDE décrite par Friedman et al. en 1985 et modifiée par Thomas et al. en 1998.

L'acronyme ABCDE signifie : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur; D=diamètre; E = évolutivité.

Une lésion susceptible d'être un mélanome est :

- Une lésion asymétrique (critère A) ;
- Avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante (critère B) ;
- De couleur inhomogène, toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées (critère C). Des zones blanches où le pigment a disparu, des zones rouges inflammatoires ou des zones cicatricielles qui apparaissent bleutées peuvent également être observées ;
- De diamètre > 6 mm (critère D) ;
- Evolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (critère E).

L'association de plusieurs critères de la règle ABCDE augmente la spécificité du diagnostic et diminue la sensibilité. Le nombre de critères validés est significativement plus élevé entre une lésion mélanocytaire bénigne et un mélanome [20, 37].

Une règle, dérivée de la règle ABCDE, dite « règle des 7 points du groupe de Glasgow » a été publiée en 1989 par Mackie. Cette règle prend en compte 3 critères majeurs et 4 critères mineurs et donne une place prépondérante au concept d'évolution.

- Les critères majeurs sont les suivants :
 - 1) Changement de taille dans une lésion connue ou croissance d'une nouvelle lésion ;
 - 2) Changement dans la forme de la lésion ;
 - 3) Changement dans la couleur de la lésion.
- Les critères mineurs sont les suivants :
 - 1) Un plus grand diamètre > 7 mm;
 - 2) Inflammation ;
 - 3) Présence d'une ulcération ou d'un saignement ;
 - 4) Changement dans la sensibilité de la lésion.

Une lésion est suspecte lorsqu'elle présente un critère majeur ou 3 critères mineurs [38, 39].

La liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow est plus sensible et plus spécifique que la règle ABCDE. Elle est préconisée pour les médecins généralistes par les recommandations anglaises. Cependant, les recommandations françaises et écossaises recommandent indifféremment le recours aux critères abécédaires cliniques ou à la liste des 7 points du groupe de Glasgow [37].

Ces tests diagnostiques seraient plus efficaces si on prend en considération deux notions importantes, qui sont :

- L'analyse différentielle de la lésion mélanocytaire par rapport aux autres naevi du patient. Ainsi, une lésion qui ne partage pas les aspects morphologiques des autres lésions, tel est le cas pour les naevi atypiques, serait-elle fort probablement une lésion maligne, réalisant le signe du « vilain petit canard ».

- La notion d'évolutivité rapide et récente d'une lésion comme le naevus.

D'autres signes plus inconstants tels que le prurit, la douleur, la sensation de brûlure, l'ulcération et le saignement doivent attirer l'attention [37].

Cette analyse clinique amène à distinguer plusieurs formes cliniques [40] :

1-Mélanome à Extension Superficielle (SSM) :

C'est la plus fréquente des variétés du mélanome (70% des cas). Il survient chez les sujets âgés de 40 à 45 ans, préférentiellement au niveau du membre inférieur pour la femme et du dos pour l'homme.

Cette lésion évolue en deux temps : une 1ère phase de croissance horizontale et lente, et une 2ème phase verticale ou d'envahissement :

- Pendant sa phase de croissance horizontale le mélanome a l'aspect d'une tache noire à contours irréguliers polycycliques, de couleur inhomogène ou polychrome (noir, marron, rouge, achromique), sans relief à la palpation.
- Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation.



Figure 18: Mélanome de type SSM [20]

2-Mélanome Nodulaire :

Il représente 15 à 20 % des mélanomes. Il atteint le sujet âgé de 50 à 60 ans surtout de sexe masculin avec une prédilection au niveau du cou, de la tête et du tronc. Il présente une progression d'emblée verticale et se caractérise par un nodule souvent arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène mais qui peut parfois être achromique (5% des cas). Sa croissance rapide peut donner une lésion polypoïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité.



Figure 19 : Mélanome de type nodulaire [20]

3-Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin):

Constitue 5 à 10 % des mélanomes. Il est observé au niveau des zones photoexposées du visage, particulièrement des joues. Touche plus souvent la femme après l'âge de 60 ans. Le mélanome de Dubreuilh se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. La phase d'extension horizontale dure plusieurs années avant d'évoluer vers une forme

invasive qui apparaît plus noire ou sous la forme d'un nodule ou d'une zone indurée ou ulcérée.



Figure 20 : Mélanome de Dubreuilh [20]

4-Mélanome Acrolentigineux :

C'est une variété rare : 2 à 8 % des cas chez les blancs, mais il est beaucoup plus fréquent (35 à 60 % des cas) chez les noires, les Orientaux et les Hispaniques. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans. L'aspect clinique est celui d'une macule pigmentée qui siège de façon privilégiée au niveau des extrémités.

Aspects cliniques du mélanome acral :

Les mélanomes acraux ne sont pas tous des mélanomes acrolentigineux. Ils peuvent prendre l'aspect d'un mélanome nodulaire, d'un Lentigo malin ou encore d'un SSM.

Ø Mélanome acral non unguéal:

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



Figure 21: Mélanome acro-lentigineux non unguéal [20]

Ø Mélanome unguéal [41]:

Il s'agit d'une macule brune ou noire du lit de l'ongle, qui siège préférentiellement au niveau du gros orteil ou au niveau du pouce. Il s'exprime par une bande dès lors qu'elle est située dans la matrice unguéale. Il n'existe pas d'image spécifique de mélanome, les bandes d'une largeur excédant 4 mm, les bandes multiples sur un même ongle ou les bandes pour lesquelles la pigmentation déborde sur le repli unguéal (signe de Hutchinson), sont les plus suspectes. Dans les

formes évoluées, une dystrophie unguéale, une destruction matricielle ou une tumeur ulcérée peuvent apparaître.



Figure 22 : mélanome acral de type unguéal [20]

VI. LE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

1-Principe et intérêt de la biopsie-exérèse :

Toute lésion suspecte d'être un mélanome justifie une exérèse complète et de pleine épaisseur afin de pouvoir déterminer de façon fiable la nature histologique de la lésion et, en cas de malignité, la profondeur de l'envahissement en termes d'indice de Breslow et de niveau de Clark.

La simple incision-biopsie ne peut être effectuée que :

- pour les lésions unguéales et péri-unguéales.
- pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile.

Dans ces cas, elle sera réalisée sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse, et la reprise chirurgicale secondaire éventuellement devrait être faite rapidement [42].

2 – Technique de la biopsie-exérèse :

La biopsie - exérèse peut être réalisée sous anesthésie locale pure. Une marge macroscopique saine de 2 mm au moins doit être respectée autour de la lésion. En cas de doute avec un carcinome (baso- ou spinocellulaire), la marge recommandée est de 5 mm.

Le dessin de l'incision doit être elliptique et orienté si possible dans le sens du drainage lymphatique ou des lignes de tension cutanée, pour faciliter l'exérèse élargie en cas de malignité plus tard. L'injection de l'anesthésique local se fait à l'extérieur de la ligne d'incision, de façon intra- et sous dermique, en prenant soin de ne pas créer une hyperpression dans la lésion qui pourrait être responsable de dissémination hématogène de cellules tumorales. L'incision cutanée se fait au bistouri froid, afin de ne pas détériorer la lésion pour l'analyse

anatomopathologique, perpendiculairement au plan cutané. La profondeur de l'incision doit atteindre le plan hypodermique, emportant la couche supérieure adipocytaire de celui-ci. L'utilisation de pinces monogriffes permet de diminuer la compression des berges tumorales et les manipulations traumatiques de la lésion.

L'utilisation du bistouri électrique pour la stérilisation des berges restantes, préconisée il y a quelques années, n'a pas prouvé son efficacité dans l'amélioration du taux de récurrence locale ou de la médiane de survie.

La lésion doit être orientée in vivo selon ses dispositions anatomiques.

La fermeture de la plaie se fait par suture en deux plans : un plan intradermique par points inversants simples et un plan cutané par points cutanés simples ou surjet intradermique.

Les plasties de rotation ou de transposition doivent être évitées car elles modifient les repères cutanés et rendent la reprise chirurgicale aléatoire [42, 43].

à Particularités de la technique de biopsie-exérèse du mélanome acral :

- Le mélanome acral unguéal :

L'attitude préconisée lors du diagnostic d'une lésion pigmentée unguéale est la biopsie - exérèse de l'intégralité de la lésion.

On réalise une résection elliptique comprenant l'ongle (onycectomie partielle) jusqu'au périoste. La résection doit inclure la matrice jusqu'à sa partie la plus proximale à 5 mm du repli unguéal proximal (la réalisation d'un lambeau de rotation cutané est parfois nécessaire).

Une simple biopsie du lit de l'ongle (l'ongle est soulevé et remis en place ensuite) avec une marge de tissu sain macroscopique peut être également réalisée [42].

- Le mélanome acral non unguéal :

Requiert une prise en charge spécifique. Certains auteurs s'accordent à réaliser systématiquement des biopsies en périphérie de la lésion macroscopique avant la biopsie de la lésion elle-même (en cas de malignité évidente), afin de déterminer l'extension réelle souvent invisible.

Une technique, dérivée lointaine de la technique de Mohs, consiste à prélever une bande circulaire périphérique de 1mm de large à 1 cm des bords macroscopiques de la lésion. Cette technique permet de dépister l'extension réelle sans dénaturer les marges de la lésion lors de la biopsie qui suit [42].

3. Résultat :

L'histologie affirme la nature mélanocytaire ainsi que la malignité d'une lésion cutanée pigmentée :

a- la nature mélanocytaire.

Elle sera confirmée par la pigmentation ou la visualisation de la mélanine dans la cellule néoplasique et la présence d'inflexion lentigineuse et pagétoïde.

En mode lentigineux, les mélanocytes s'organisent le long de la membrane basale en nappe, de façon irrégulière, tout en suivant la basale des annexes : c'est le cas du mélanome sur mélanose de Dubreuilh et du mélanome acral lentigineux.

En mode pagétoïde : les cellules s'organisent en thèques irrégulières ou en cellules isolées dont certaines migrent vers la surface épidermique.

Cette étape de démarche diagnostique a été améliorée par l'immunomarquage [44].

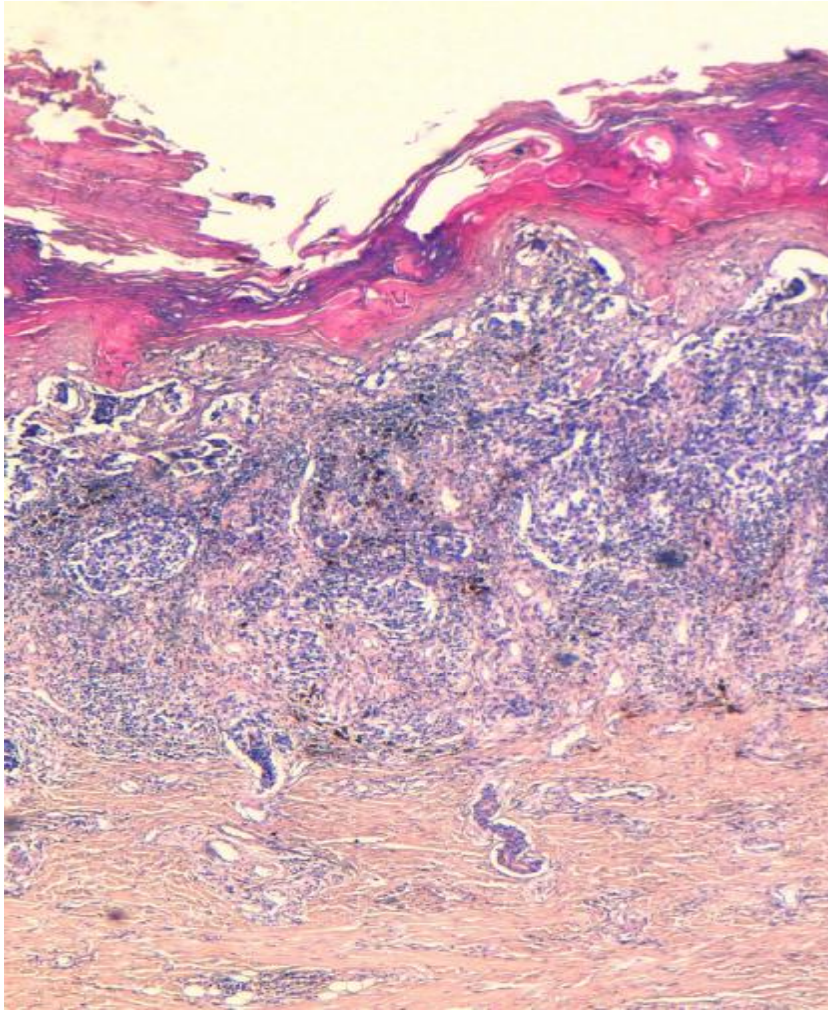


Figure 23 : Mélanome acro-lentigineux: prolifération dermo-épidermique faite de thèques et de nappes [45].

b- Les critères de malignité [40]:

- Critères architecturaux :
 - La grande taille de la tumeur qui n'est pas un critère absolu.
 - L'asymétrie des limites latérales qui peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
 - L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par les cellules tumorales (épidermotropisme pagétoïde) est le critère majeur de malignité.

- -L'absence de maturation des cellules dermiques en profondeur et le polymorphisme cellulaire, sont d'autres critères de malignité.
- -La présence d'éventuels embolus vasculaires ou d'une extension neurotrope est précieuse au diagnostic.
- Critères cytologiques :

Ce sont des éléments moins importants.

- L'atypie cellulaire est subjective, car les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes ; les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme.
- La présence de mitoses atypiques est significative, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.
- Les notions d'atypies nucléaires et d'anisonucléose ne définissent pas toujours le caractère malin de la lésion.
- Des remaniements cellulaires comme l'altération épidermique, l'hyperplasie réactionnelle, l'ulcération tumorale ainsi que des phénomènes de régression spontanée du genre : disparition complète ou partielle des mélanocytes tumorales, d'infiltrations lymphocytaires, de fibrose sont tous fréquents.

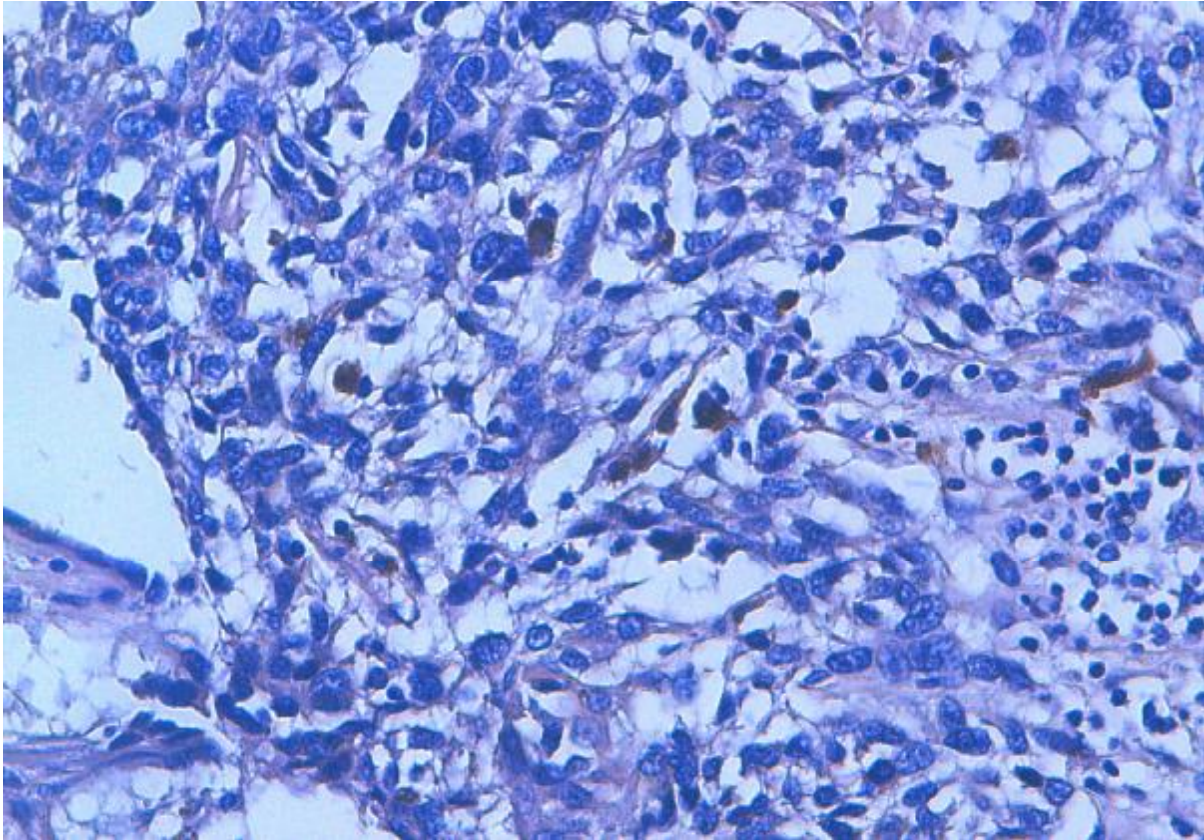


Figure 24: Mélanome acro-lentigineux: cellules tumorales atypiques, fortement nucléolées et hyperchromatiques avec des pigments mélaniques [45].

Le compte rendu histologique doit préciser les critères suivants :

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

à Etablissement de la classification en fonction des indices de Clark et de Breslow :

Histologiquement, les mélanomes sont classés selon deux indices : l'indice de Clark et l'indice de Breslow.

- L'indice de Breslow : est la mesure de l'épaisseur maximale (zone la plus épaisse qui ne correspond pas forcément à la zone la plus invasive) de la lésion depuis la couche granuleuse la plus haute située dans l'épiderme (ou depuis le fond d'une ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur. Les embols sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris [43].

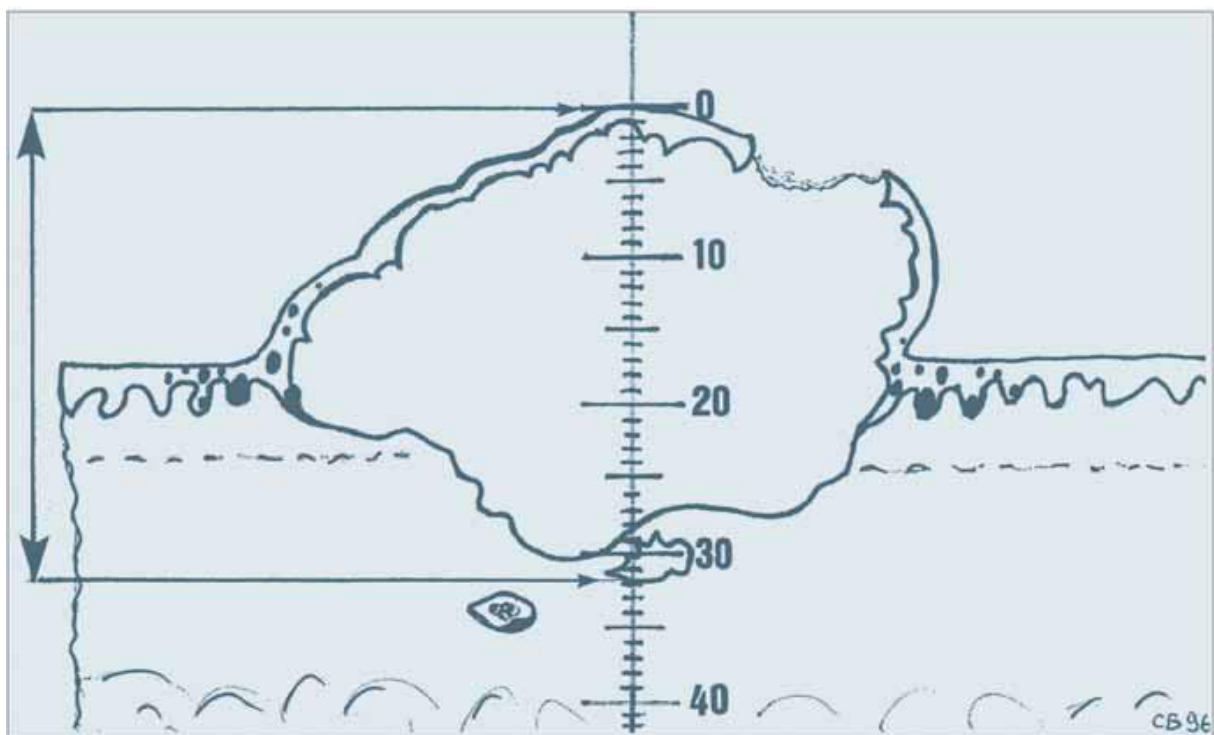


Figure 25 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [40]

Le niveau d'invasion ou niveau de CLARK: est la détermination du niveau d'invasion tumorale dans les différentes couches de la peau, variant de 1 à 5 selon l'extension croissante en profondeur :

- Niveau I : correspond à un envahissement épidermique.
- Niveau II : correspond à un envahissement discontinu du derme papillaire.
- Niveau III : correspond à un envahissement continu du derme papillaire.
- Niveau IV : correspond à un envahissement du derme réticulaire.
- Niveau V : correspond à un envahissement de l'hypoderme. [42]

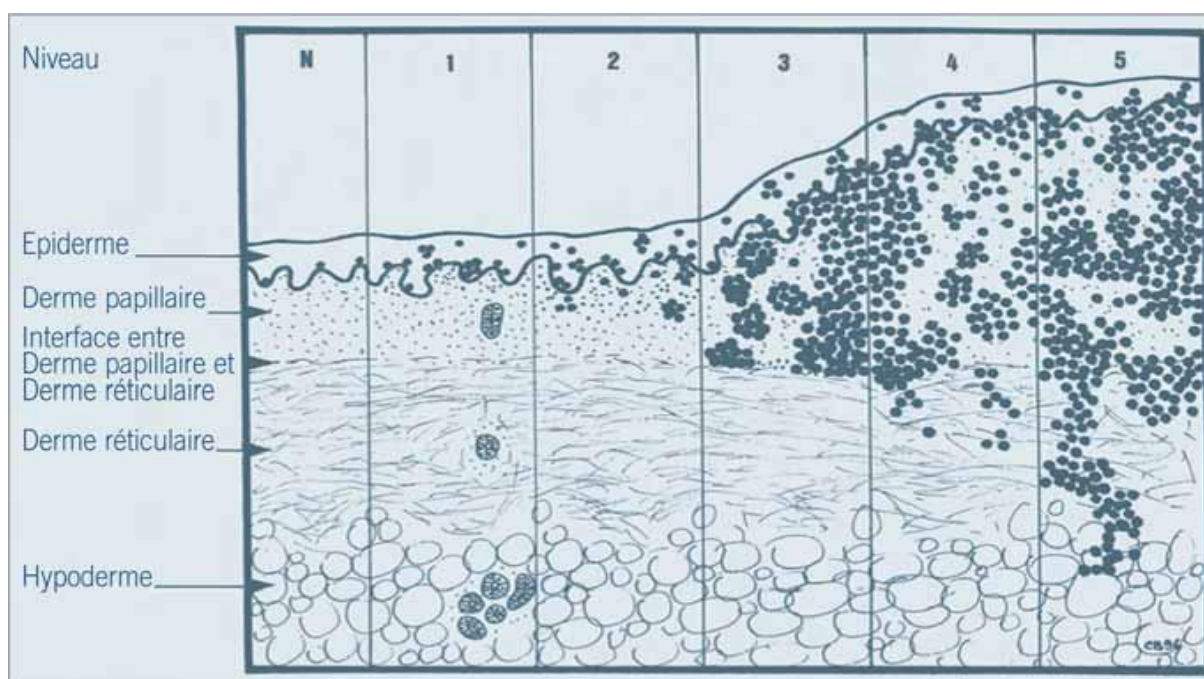


Figure 26: schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark [40]

L'examen histologique des lésions tumorales retrouvées chez nos patients a révélé un indice de Breslow supérieur à 4 mm sur toutes les biopsies avec une moyenne de 7,4 mm.

Le niveau de Clark était à IV dans 4 cas sur 7, V dans 2 cas, et III dans un seul cas.

VII: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

1. Lésions non mélanocytaires :

- Kératoses séborrhéiques :

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

- Carcinome basocellulaire tatoué :

Il peut prêter à confusion avec un SSM ou avec un mélanome nodulaire. L'aspect perlé de la lésion ou la présence de télangiectasies peuvent orienter le diagnostic. La dermatoscopie peut également s'avérer utile.

- Histiocytofibrome pigmenté :

Lésions nodulaires, strictement intradermiques, pouvant être pigmentées. La palpation de ces lésions qui est assez caractéristique permet en général de redresser le diagnostic.

- Hémangiome :

Il peut prendre une coloration bleutée ou noire lorsqu'il est irrité ou thrombosé. La dermatoscopie est là aussi caractéristique.

- Botryomycome :

Il peut poser un problème diagnostique avec un mélanome nodulaire achromique [20].

2- Lésions mélanocytaires :

- Nævus mélanocytaire :

Il ne pose habituellement pas de problème diagnostique. Sa petite taille, ses contours réguliers, la symétrie de sa forme, sa couleur homogène permettent d'évoquer la nature bénigne de cette lésion. Une folliculite sous-nævique ou un traumatisme peuvent néanmoins être responsables d'une modification de taille, de couleur ou de l'apparition d'un prurit. Au moindre doute, un examen histologique, après exérèse complète de la lésion, doit être réalisé.

- Nævus congénitaux :

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

- Pseudomélanome de Kornberg et d'Ackerman :

Il s'agit d'un diagnostic histologique difficile lors de la biopsie d'une récurrence pigmentaire après exérèse incomplète d'un nævus mélanocytaire. L'anamnèse aide à redresser le diagnostic.

- Nævus bleu :

C'est une lésion papuleuse bleutée ou noire, bien limitée, de croissance lente et située sur le dos des mains et des pieds, sur les fesses ou dans la région

sacrococcygienne. Son existence depuis plusieurs années permet de le différencier du mélanome. L'aspect dermatoscopique est caractéristique.

- Nævus de Spitz :

Cliniquement d'aspect bénin, cette lésion touche préférentiellement les enfants et les adultes jeunes et survient sur le visage et les membres. Il s'agit d'une lésion nodulaire, de petite taille, inflammatoire, rosée, que son aspect histologique peut faire confondre avec un mélanome nodulaire. L'âge du patient est le principal argument permettant d'évoquer le diagnostic.

- Nævus spilus :

Il s'agit d'une tache café au lait présente à la naissance et qui se couvre progressivement de petits nævus lenticulaires. Bien que bénin et de diagnostic habituellement facile, l'apparition de zones pigmentées irrégulières peut, dans certains cas, faire discuter un mélanome, d'autant que d'exceptionnels mélanomes sur nævus spilus ont été décrits.

- Lentigines :

Le lentigo simple ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques, sauf pour la forme récemment décrite en « tache d'encre ». Cette lésion de couleur noire, à pigmentation irrégulière, prend un aspect réticulaire qui peut faire discuter un mélanome. Son exérèse pour analyse anatomopathologique est indispensable.

- Nævus atypique :

Un nævus est considéré cliniquement atypique lorsque sa taille est supérieure à 5 mm, sa couleur inhomogène avec un fond érythémateux, ses contours irréguliers ou mal limités. L'aspect histologique est parfois, mais pas toujours, celui d'un nævus dysplasique. Ces nævus dysplasiques surviennent sporadiquement ou s'intègrent dans un syndrome du nævus dysplasique. Ils sont parfois indifférenciables d'un mélanome débutant [20].

à Diagnostic différentiel du mélanome acral :

Ø Formes palmo-plantaires :

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

Ø Forme unguéale :

- L'hématome unguéal : Il est recommandé de faire 2 clichés photographiques à 3 semaines d'intervalle. Si la matrice ne se nettoie pas en 6 semaines, il faut faire une biopsie.
- Le panaris infectieux : il peut être noirâtre mais il n'apparaît pas véritablement tumoral et comporte une collection de pus. Un examen cytologique peut être utile.
- Le botriomycome est relativement homogène.
- L'angiome.
- Une onychomycose. [44]

VIII. Bilan d'extension :

Après le diagnostic du mélanome, un bilan initial s'impose à la recherche de :

- un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 %; le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit. Le risque de mélanomes multiples est plus élevé chez les malades ayant eu un mélanome à un âge précoce, qui sont atteints de nævi atypiques ou qui ont une histoire familiale documentée de mélanome. Dans ce dernier cas, la proportion de mélanomes multiples varie de 13,8 à 50 % selon les séries.
- une récurrence locale, en transit, régionale ou à distance.
- une autre tumeur (liée au mélanome dans la plupart des études épidémiologiques) comme les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés [46].

Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche :

- Les antécédents familiaux et personnels de mélanomes, d'autres cancers cutanés et de lésions naeviques.
- Les antécédents de coup de soleil sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
- Les éventuels signes fonctionnels de dissémination.

Ensuite, un examen clinique complet qui doit comporter :

- L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou de naevus atypique (éventuellement complétée par une dermoscopie). Et l'évaluation du nombre de naevi et du phototype.
- La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.

Les autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction de l'indice de Breslow. Il s'agit essentiellement de :

- Une radiographie du thorax et une échographie abdominale [46]:

Réalisées même dans le mélanome stade I dans le but de la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image fortuite (détection d'anomalie bénigne ou maligne). Mais la valeur de ces examens, en tant qu'imagerie de référence, est discutée et peut déboucher sur des compléments d'exploration invasifs.

- Une Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdominale:[47]

Semble être l'examen le plus adapté vu la supériorité de ses performances diagnostiques établie par plusieurs études.

- L'imagerie par résonance magnétique: [47]

L'IRM reste le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, osseuses et surtout cérébrales. Cependant, elle n'offre aucun avantage pour la mise en évidence de lésions pulmonaires par rapport à la TDM.

Pour des raisons financières et d'accès aux machines d'IRM, la TDM reste l'examen de référence.

- L'échographie « dite ganglionnaire » [47, 48] avec une sonde de 7,5 à 10 MHz est plus sensible et spécifique que l'examen clinique. Elle détecte des ganglions pathologiques de 3 à 4 mm pour lesquelles sa sensibilité est estimée à 93 % contre 71 % pour la palpation.

Cette analyse échographique du ganglion peut être discriminante, séparant le ganglion normal simplement hyperplasique, du ganglion métastatique. Le niveau d'expertise du radiologue est donc important.

L'échographie locorégionale ganglionnaire est de plus en plus recommandée dans le bilan initial et le suivi, d'autant que la technique est sans risque et peu coûteuse mais elle ne se substitue pas à la technique du ganglion sentinelle. Son impact est fonction de la fréquence à laquelle il peut raisonnablement être mis en œuvre, qui dépend-elle même de son coût et de sa disponibilité. On ne sait pas, par exemple, si une échographie ganglionnaire 2 fois par an est plus performante qu'une palpation 4 fois /an.

- La cytoponction ganglionnaire:[47] pratiquée sur des images découvertes par échographie n'est performante que dans les centres ayant une bonne expérience et n'a en pratique, de valeur absolue que si elle est positive. Son intérêt reste donc discutable.
- Les examens biologiques: [47] Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en dehors des métastases.

IX. Classifications :

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) :

La 5ème édition de cette classification était basée sur les seuils d'épaisseur, les niveaux d'invasion, la présence de lésions satellites, de récurrences locales et sur la taille des métastases ganglionnaires. [46]

Classification pTNM de l'UICC et l'AJCC 5ème édition:

- Stade IA :

Mélanome primitif $\leq 0,75$ mm d'épaisseur et/ou de niveau II de Clark; (pT1) sans ganglion ni métastase (N0, M0).

- Stade IB :

Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ou de niveau III de Clark;(pT2) N0, M0

- Stade IIA :

Mélanome primitif de 1,51 à 4mm d'épaisseur et/ou de niveau IV de Clark; (pT3) N0, M0.

- Stade IIB :

Mélanome primitif > 4 mm d'épaisseur et/ou de niveau V de Clark (pT4) N0, M0.

- Stade III :

Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit

(pTx N1 ou N2, M0) :

- N1 : métastase ganglionnaire ≤ 3 cm dans son plus grand diamètre

- N2 : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre et/ou métastase en transit.

* N2a : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre.

* N2b : métastase en transit.

* N2c : N2a + N2b

- Stade IV :

Métastases systémiques (Nx, Mx).

Une 6ème édition a été proposée en 2001, validée en 2005.

Cette nouvelle version a l'avantage, par rapport aux précédentes, de s'appuyer sur une analyse multi variée d'une cohorte de 17600 patients.

Les points nouveaux sont une modification des seuils d'épaisseur classant et la place plus modeste attribuée aux niveaux de Clark.

Au chapitre de l'envahissement régional (N), les indicateurs pronostiques indépendants étant le volume (micro ou macro) des métastases et le nombre de ganglions envahis, on voit apparaître la distinction entre métastases microscopiques (détectées par l'histopathologie du ganglion sentinelle, s'il est pratiqué) et macro métastases. Pour ces dernières ce n'est plus la taille mais le nombre qui fait changer de groupe pronostique. Les satellites, quel que soit leur siège, sont considérés comme des métastases régionales.

Cette classification permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques. [48]

Classification pTNM de L'UICC et l'AJCC, 6ème édition :

- Stade IA:

Tumeur \leq 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération

(pT1a), N0, M0

- Stade IB :

Tumeur \leq 1 mm, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b), N0, M0.

Tumeur $>$ 1 mm et \leq 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0.

- Stade IIA :

Tumeur $>$ 1 mm et \leq 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0.

Tumeur $>$ 2 mm et \leq 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0.

- Stade IIB :

Tumeur $>$ 2 mm et \leq 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0.

Tumeur $>$ 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0.

- Stade IIIA :

Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, N2a), M0.

- Stade IIIB :

Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux ou métastases « en transit » (N1b, N2b, N2c), M0.

Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0.

- Stade IIIC :

Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux (N1b, 2b), M0

Tumeur avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ou + ganglions régionaux ou métastases en transit + métastase ganglionnaire régionale (N3).

- Stade IV :

Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Dans notre série les cas de mélanomes acral étaient dans 50 % aux stades III ou IV. La fréquence de la présence de métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic pourrait être expliquée par :

- La négligence du patient de sa lésion surtout qu'elle ne s'accompagne pas de symptomatologie douloureuse.
- Les contraintes financières qui empêchent la population démunie de consulter.
- La localisation relativement « cachée » de la lésion au niveau plantaire.

X. Traitement:

A. Stade Local du mélanome (stades I et II de l'AJCC) :

En dehors de quelques progrès relatifs dans les traitements adjuvants des formes à pronostic initial défavorable, il n'y a pas à ce jour de meilleure garantie de guérison qu'un traitement radical précoce reposant essentiellement sur la chirurgie. Des recommandations précises, découlant des conférences de consensus, encadrent la prise en charge du mélanome au stade local. Elles consignent les marges d'exérèse nécessaires pour préserver un pronostic optimal et élucident la place des traitements adjuvants des mélanomes opérés.

1. La chirurgie :

Le traitement standard du mélanome cutané repose sur une exérèse large de la lésion avec contrôle anatomopathologique. Ce traitement chirurgical est pratiqué habituellement en deux temps:[37]

- Le premier temps consiste en une biopsie-exérèse complète avec une marge limitée dans un but diagnostique et histopronostique.
- Dans le second temps, il est procédé à une reprise d'exérèse de la cicatrice le plus précocement possible tout en respectant des marges de sécurité latérales correspondant à du tissu sain.

Cette attitude se justifie par une possible propagation de micrométastases à partir de la tumeur primitive par la circulation sanguine ou lymphatique. Ces marges d'exérèse ont donc pour but d'éliminer d'éventuelles micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance.

La détermination de la marge d'exérèse se fait en fonction de l'indice de Breslow.

Cinq essais randomisés multicentriques internationaux ont comparé les marges d'exérèse étroites (1 à 2cm) à des marges larges (3 à 5cm) pour des

mélanomes cutanés d'épaisseur inférieure à 4mm. L'analyse individuelle et groupée de ces essais est à la base des standards, options et recommandations (SOR) émises par la société française de dermatologie (SFD) et la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). [47]

Standards, Options et Recommandations.	
Epaisseur de Breslow	Marges d'exérèse recommandée.
Mélanome in situ	0,5 cm
0-1 mm	1cm
Entre 1 et 2 mm	Entre 1 et 2 cm
De 2 à 4 mm	2 cm
>4 mm	Entre 2 et 3 cm

Les Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané précisait que : [47]

- Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence).
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm, ainsi que pour les mélanomes in situ.

A côté de l'indice de Breslow, une autre approche du calcul de la marge de sécurité d'un mélanome est proposée par Zitelli [49]. Elle est basée sur la taille de la lésion avant exérèse. En effet celui ci a essayé de déterminer les limites d'exérèse

nécessaires en fonction de la taille de la lésion en utilisant la technique de Mohs. De cette étude il ressort les propriétés suivantes :

- Lésion plantaire de taille inférieure à 3 cm : Marge de peau saine de 1,5 cm.
- Lésion plantaire de taille supérieure à 3 cm : marge de peau saine de 2,5 cm.

L'exérèse en profondeur doit emporter l'ensemble du tissu sous cutané. Le respect de l'aponévrose n'aggrave pas le pronostic et est donc indiqué sauf si son exérèse simplifie la dissection et permet de garantir l'ablation de la totalité des lymphatiques sous jacents à la lésion [50].

Ces conditions d'exérèse permettent le plus souvent la fermeture par approximation directe des bords de la plaie parfois après décollement des berges, sinon la réalisation d'un lambeau de proximité permet une couverture en un temps avec un résultat esthétique satisfaisant.

à Complications liées au traitement chirurgical :

L'exérèse chirurgicale expose aux complications potentielles de toute chirurgie dermatologique : hématome, infection, désunion de la cicatrice, dommages sur les structures sous-jacentes, mauvaise qualité esthétique de la cicatrice, trouble de la pigmentation, cicatrice hypertrophique (chéloïde). L'impact de ces complications sur la qualité de vie du patient reste à évaluer [51].

à Efficacité du traitement :

Survie globale après traitement : La survie d'un patient traité pour un mélanome est de 74 à 80 % entre 5 et 10 ans [52].

Risque de récurrence : Le risque de récurrence du mélanome est lié à son pouvoir métastatique qui est observé dès sa phase invasive, c'est-à-dire dès le franchissement par les cellules malignes de la jonction dermo-épidermique. Les récurrences peuvent survenir plus de 10 ans après le traitement du mélanome initial.

Le pourcentage de patients ayant une récurrence tardive est compris entre 0,8 et 6,6 % [53].

Ø Traitement chirurgical lors du mélanome acral :

§ Mélanome acral forme unguéale :

L'attitude historique consistait en une amputation digitale au niveau de l'articulation interphalangienne proximale ou métacarpophalangienne.

Quinn et al., dans l'analyse rétrospective d'une série de 38 mélanomes unguéaux, ne retrouvent pas de différence en termes de récurrence locale que l'amputation ait été proximale ou distale par rapport à l'articulation interphalangienne pour le pouce ou le milieu de la deuxième phalange pour les doigts longs.

Finley et al., dans une étude rétrospective de 22 patients atteints de mélanomes unguéaux, ne retrouvent pas de différence significative en termes de survie ou de récurrence locale, que l'amputation ait été distale ou proximale à l'interphalangienne proximale ou à l'interphalangienne distale.

Actuellement, il est recommandé de se limiter à une amputation digitale à hauteur de l'interphalangienne proximale pour les doigts longs et de l'interphalangienne pour le pouce.

Certains auteurs utilisent alors un transfert libre d'orteil pour une reconstruction fonctionnelle du pouce.

Moehrle et al., dans une série comparative de 62 patients atteints de mélanomes unguéaux, ne retrouvent pas de différence de pronostic entre des lésions traitées par amputation distale à l'interphalangienne distale et des lésions traitées par résection cutanée avec contrôle histologique tridimensionnel des berges (technique de Mohs) et greffe de peau totale [54, 55]. Cette attitude est actuellement validée pour les mélanomes in situ seulement [56, 57].

§ Mélanome acral forme non unguéale :

L'attitude actuellement recommandée est l'amputation digitale au niveau de l'articulation proximale afin de respecter les marges de sécurité lors de l'exérèse élargie [58]. Les lésions proximales aux articulations métacarpophalangiennes ou métatarsophalangiennes (forme plantaire le plus souvent) sont traitées par exérèse élargie puis greffe de peau ou lambeau selon l'étendue de la résection.

2. Traitements adjuvants de la tumeur au stade local :

2-1. Curage ganglionnaire prophylactique :

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement N0 [47]. En plus de la morbidité de ce geste opératoire qui est importante en raison de la fréquence des complications liées au curage, notamment à type de lymphoedème chronique, de complications nerveuses et de surinfections. Dans ces conditions, la réalisation de curages ganglionnaires systématiques a été abandonnée [59].

2-2. Biopsie du ganglion sentinelle :

a. Le concept :

Le ganglion sentinelle correspond au premier relai de drainage lymphatique du mélanome malin cutané. Sa recherche a été introduite en 1992 par Morton et al. au John Wayne Cancer Institute (Dallas, Etats-Unis). Cette procédure est actuellement fiable et reproductible du point de vue technique.

La négativité du ganglion sentinelle présente un intérêt pronostique majeur et permet de rassurer les patients. La positivité du ganglion sentinelle permet de

réaliser un curage précoce, avant l'apparition de métastases cliniques, mais sans que le bénéfice sur la survie ne soit encore démontré.

Surtout, le procédé du ganglion sentinelle permet de réaliser des groupes homogènes de patients chez qui on peut proposer un traitement adjuvant, dans le cadre d'études contrôlées [60, 61].

b. Les indications :

La recherche du ganglion sentinelle a des indications clairement définies :

- Indice de Breslow supérieur à 1 mm et inférieur à 4 mm ; Certains auteurs élargissent les indications de recherche du ganglion sentinelle aux mélanomes dont l'indice de Breslow est compris entre 0,75 et 1 mm. Toutefois l'intérêt dans ce cas n'est pas prouvé actuellement.
- Ulcération ou signes de régression clinique.
- Absence d'adénopathie suspecte cliniquement (N0).
- Âge supérieur à 18 ans.

La procédure du GS est réalisée en premier (avant l'exérèse élargie de la cicatrice) afin de ne pas sectionner les canaux lymphatiques efférents et risquer de compromettre la détection du GS [42, 62-66].

c. La procédure :

L'identification du GS nécessite l'injection d'un traceur lymphophile. Deux méthodes peuvent être employées isolément ou associées :

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

L'utilisation des deux techniques associées respecte l'ordre chronologique suivant [42,60, 67-69]:

- lymphoscintigraphie préopératoire :

Cette étape doit être réalisée dans une salle radio-étanche entre 4 heures et 24 heures avant l'intervention. Le patient est installé sur le lit de la caméra de façon à inclure dans le champ l'ensemble des sites de drainage lymphatique possibles. On injecte un traceur radioactif : le sulfure de rhénium colloïde marqué au technicium (Tc99m), en intradermique, aux quatre points cardinaux autour de la cicatrice de la biopsie. La quantité injectée varie selon les équipes mais la moyenne est de 0,1 ml (400 µCi) à chaque point d'injection. Une acquisition dynamique est réalisée immédiatement avec une image toutes les 20 secondes pendant 30 minutes. Vers la 40ème minute, on réalise des clichés statiques objectivant l'accumulation du traceur dans le ou les GS. Le ganglion sentinelle est défini scintigraphiquement comme le premier foyer hyperfixant détecté au niveau de l'aire de drainage théorique de la tumeur. L'image repérée de ce foyer doit être repérée sur la peau en regard avec un feutre indélébile en s'aidant d'un crayon cobalt. Les clichés sont transmis au chirurgien afin de l'orienter dans sa recherche du GS lors de l'intervention.

- Détection peropératoire et prélèvement.

L'intervention est généralement réalisée sous anesthésie générale, bien que certains auteurs utilisent une anesthésie locale ou une anesthésie locorégionale pour les lésions des membres. Elle débute par l'injection de bleu patenté sodique 2,5 %.

Celui-ci est préféré au bleu de méthylène qui peut entraîner des nécroses cutanées.

La quantité injectée varie entre 1 et 2 ml. La méthode d'injection est identique à celle du traceur radioactif. Une incision est réalisée en regard et la dissection est réalisée progressivement. Le ganglion est adressé frais en anatomopathologie. La zone est suturée avec, si besoin, un système de drainage aspiratif.

d. Anatomopathologie :

L'examen anatomopathologique est une étape particulièrement difficile de la technique du GS et nécessite un nombre de coupes suffisant pour augmenter la sensibilité de cette technique : En effet, on réalise, pour chaque ganglion, 20 coupes dont 14 seront analysées par examen histologique ou immunohistochimique à la recherche de micrométastases.

La micrométastase ganglionnaire est un envahissement partiel du ganglion par un amas de cellules néoplasiques, mesurant moins de 2 mm, sous la forme d'emboles sous-capsulaires et/ou de microfoyers dans la corticale.

A noter que l'analyse extemporanée n'est pas indiquée dans la procédure du GS car le taux de faux négatifs est trop important et la préparation des lames en extemporanée diminue la fiabilité des analyses définitives [42, 44, 70, 71].

e. Les complications :

Le taux global de complications est d'environ 4 % lorsque la recherche du GS est pratiquée seule. L'association à un curage ganglionnaire fait augmenter le taux de complications à plus de 37 %. Les complications les plus fréquemment retrouvées sont les hématomes et les séromes (moins de 3 %). Les lymphoedèmes restent relativement rares (moins de 1 %). L'utilisation de la méthode colorimétrique au bleu patenté est responsable de chocs anaphylactiques dans 0,6 à 2,5 % des cas selon les séries. Cette complication se manifeste par la survenue d'une urticaire géante, de troubles respiratoires et de troubles hémodynamiques dans les 10 à 20 minutes après l'injection du bleu patenté. Les autres complications sont inférieures à 1 % des cas : infection, thrombophlébite [42, 72,73].

f – Les sites de drainage :

La cartographie du réseau lymphatique ne permet pas d'anticiper dans toutes les situations la localisation du GS. De nombreux cas de discordance entre la

lymphoscintigraphie et la description anatomique des drainages lymphatiques ont permis de conclure à l'existence de territoires de drainage inhabituels. On les retrouve dans 3 à 22 % des cas, notamment dans les localisations cervico-faciales et tronculaires [68].

Dans le mélanome acral, les cas de discordance sont moins nombreux. Au niveau du membre supérieur le GS retrouvé est axillaire dans 99 % des cas. Dans 14% des cas, on retrouve un deuxième GS au niveau épitrochléen. Plus rarement, un GS peut être retrouvé à un niveau supérieur (interpectoral, supraclaviculaire ou cervical).

Au niveau du membre inférieur lorsque le GS est retrouvé, il est dans plus de 99 % des cas au niveau des aires inguinales. On peut retrouver dans 5 % des cas un autre GS intermédiaire au niveau poplité. Aucun cas de drainage controlatéral n'a été décrit dans le mélanome acral [68].

3. La chimiothérapie :

Aucune indication de chimiothérapie adjuvante ne doit être maintenue dans le mélanome au stade local (stades I et II de l'AJCC).

Aucune étude clinique contrôlée n'a pu faire la preuve d'une quelconque efficacité de la chimiothérapie à ce stade même dans les tumeurs les plus épaisses [74-76].

4. La radiothérapie :

Il n'existe aucune indication de radiothérapie adjuvante au stade local de l'évolution du mélanome [47].

5. L'immunothérapie :

L'interféron $\alpha 2a$, à faible dose (3MU), trois fois par semaine en sous-cutané pendant 18 mois, retarde la récurrence et tente à augmenter la survie dans les mélanomes de stade I d'épaisseur supérieure à 1,5 mm et sans ganglion décelable.

L'indication de l'interféron a été obtenue à partir des données de deux études multicentriques :

- Tout d'abord une première étude française [77] randomisée (interféron α 2a aux doses de l'AMM versus abstention) portant sur 480 malades ayant été opérés d'un mélanome d'indice de Breslow supérieure à 1,5 mm a démontré, avec une médiane de survie de 5ans, une différence significative sur la survie sans rechute entre les malades traités et les malades non traités avec une réduction du risque relatif de rechute de 25% dans le groupe traité.

- La seconde étude d'origine autrichienne [78], portant sur la même population de patients avec un schéma très voisin (3 millions d'unités par jour pendant 3 semaines puis 3 fois par semaine pendant 11 mois) a retrouvée des résultats similaires avec une diminution du nombre des rechutes dans le groupe traité sans bénéfice à nouveau sur la survie globale.

A noter que dans les deux études, l'interféron α était débuté dans les 6 semaines qui suivaient l'exérèse de la tumeur primitive. Compte tenu de ces résultats, l'intérêt de l'interféron α à faibles doses en adjuvant au stade de tumeur primitive ne sera vraiment confirmé que lorsque d'autres études montreront un gain sur la survie globale.

B – Stade de métastases locorégionales (stade III) :

1- Métastases ganglionnaires :

Comme au stade local, le traitement du mélanome au stade locorégional repose essentiellement sur la chirurgie lorsqu'elle est possible. Toutefois, lorsque l'exérèse chirurgicale n'a pu être complète, un traitement adjuvant à base d'interféron α peut être proposé.

a. Le curage ganglionnaire [47] :

Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à celle du curage de l'aire ganglionnaire atteinte. Cependant, l'étendue de ce curage ne fait pas l'objet de consensus.

b. Les traitements adjuvants :

Interféron α :

Le traitement adjuvant par interféron α recombinant est réalisé par voie intraveineuse à la dose de 20 MU/m²/j, 5 jours par semaine pendant 4 semaines; puis à la dose de 10 MU/ m²/j par voie sous-cutanée, trois fois par semaine pendant 48 semaines [47].

La tolérance clinique et biologique de ce traitement est souvent difficile, motivant de fréquentes adaptations posologiques. Le coût très élevé de l'interféron pose également quelques problèmes [79].

A noter que l'interféron α , à ces fortes doses, semble améliorer la survie sans récurrence, mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients [79].

Autres traitements adjuvants :

Il n'y a pas lieu de réaliser de traitement cytostatique, de radiothérapie ou de chimiothérapie sur un membre isolé à titre adjuvant à ce stade. Même les autres approches immunothérapeutiques (interféron à très faible dose (1MU)) n'ont pas fait preuve de leur efficacité [47].

2- Métastases en transit :

Plusieurs méthodes permettent d'améliorer le confort du malade:

La chirurgie reste efficace lorsque le nombre des lésions le permet. Rien ne prouve cependant qu'elle améliore la survie.

La radiothérapie palliative : peut jouer un rôle.

La thermochimiothérapie régionale : pour les mélanomes des membres. Il s'agit de perfuser ce membre avec un agent cytotoxique à très forte concentration en l'isolant du reste du corps. L'effet est potentialisé par l'hyperthermie. Le melphalan est le plus souvent utilisé, il permet la disparition des lésions dans plus de 50 % des cas, mais la survie n'est pas modifiée [77]. D'autres drogues ont été utilisées seules ou en association, à savoir : cisplatine, dacarbazine, actinomycine D, vindésine et, plus récemment, TNF α , IFN γ , IL-2.

La chimiothérapie locale par miltefosine : utile dans les petites métastases très superficielles mais n'a pas d'autorisation de mise sur le marché actuellement dans cette indication.

Enfin, la chimiothérapie générale peut être utilisée (voire partie traitement des métastases à distance).

C – Traitement du mélanome métastatique :

Le traitement du mélanome au stade métastatique est globalement décevant. Cependant, certains traitements palliatifs permettent d'obtenir une régression tumorale significative et, dans certaines séries, on trouve des malades vivant plus de 5ans après le diagnostic des métastases. Ces malades ne représentent que 10%.

1- La chirurgie :

Elle doit être discutée en fonction de l'évolutivité de la maladie. En cas de lésion unique ou en petit nombre, groupées, cette chirurgie radicale offre une possibilité de rémission complète durable pour les malades ayant une maladie d'évolution lente (métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales) [80]. Une thérapie adjuvante n'a aucun intérêt après un tel traitement.

Il faut noter que la chirurgie peut également être envisagée à titre de confort (décompression médullaire...).

2 – La radiothérapie [81]:

La radiothérapie est peu utilisée dans le traitement du mélanome. Elle voit ses principales indications dans :

- Les métastases osseuses hyperalgiques avec sédation des douleurs osseuses dans 75 à 85 % des cas.
- Les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables.
- Les métastases cérébrales (Irradiation pancérébrale).

Les doses préconisées sont de 30 à 60 Gray avec un fractionnement de 2 à 4 Gray par séance. La radiorésistance des mélanomes a poussé à tester des doses élevées par fraction, cependant elles ne sont pas bien tolérées par les tissus sains avoisinants.

La radiochirurgie stéréotaxique est assimilable à une méthode chirurgicale (gamma knife) et permet de traiter des métastases cérébrales isolées sans les effets secondaires liés à la radiothérapie pancérébrale et à la craniotomie.

3 – La chimiothérapie :

Divers produits ont pu démontrer un effet au moins partiel sur le mélanome cutané disséminé, c'est en particulier le cas du dacarbazine (DTIC), de la fotémustine, du BiCNU, du CCNU, du CDDP, de la vindestine, etc.

· Le traitement standard repose sur le DTIC en monochimiothérapie soit à la dose de 250 mg/ m² pendant 4 à 5 jours tous les 28 jours soit à la dose de 800mg/ m² pendant un jour en cures mensuelles. Les taux de réponses sont de 15 à 23 % avec seulement 5 % de rémission complète. La durée de la réponse est de l'ordre de 3 à 6 mois. 1 à 2 % des malades traités par dacarbazine pour un mélanome métastatique restent sans récurrence après plusieurs années. Toutefois, il n'y a pas d'effet démontré en termes d'augmentation du temps de survie [82,83].

- Le témozolomide (Temodal) est un médicament proche de la dacarbazine avec une activité qui semble identique, mais qui a l'avantage d'une administration orale et donc d'avoir une meilleure tolérance [84].

Par ailleurs, sa meilleure pénétration cérébrale est associée à un taux plus réduit de rechutes cérébrales [85]. Le schéma d'administration est le suivant : 200mg/m² de j1 à j5 tous les 28 jours [86]. Cette molécule ne dispose toutefois pas de l'AMM en France dans le mélanome.

- La fotémustine, de la famille des nitroso-urées, connue par sa grande efficacité sur les métastases cérébrales s'administre par voie veineuse à l'abri de la lumière en une heure à la dose de 100 mg /m² à raison d'une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 4 à 5 semaines. Le pourcentage des réponses observées dans les métastases cérébrales est de 25% dans la plupart des études [87].

- Les nitroso-urées (BCNU, CCNU), les alcaloïdes de la pervenche (vindésine) et le cisplatine sont également utilisés en monochimiothérapie avec des taux de réponse de l'ordre de 10 % à 20%.

- De nombreuses combinaisons de chimiothérapies ou d'immunochimiothérapies, ou de chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle, ont été proposées avec des taux de réponse au-delà de 50 %, mais les études portent sur des effectifs limités, la qualité de vie des malades se trouve lourdement affectée, les durées de réponse demeurent très brèves, de 2 à 6 mois, et ces études n'ont pas été confirmées ultérieurement [88]. Ainsi, la supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée.

Par ailleurs l'étude de LEGHA [89] ayant comparé indirectement l'apport d'une polychimiothérapie par rapport à la monochimiothérapie, n'a pas montré

d'amélioration du taux de réponse objective ni de la durée médiane de réponse, par contre, la toxicité est majorée.

Dans le même sens, LuiKart [90], dans le cadre d'un essai randomisé, a prouvé que l'association de dacarbazine et nitroso-urées ou dacarbazine et autres cytotoxiques n'a aucun bénéfice en matière de survie par rapport à la dacarbazine seule.

D- STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement standard du mélanome acral primitif isolé ou stade I, repose sur la chirurgie et doit comporter des marges d'exérèse suffisantes en fonction de l'épaisseur du mélanome. Après obtention des résultats histologiques, une reprise chirurgicale est très souvent nécessaire pour adapter les marges d'exérèse à l'épaisseur de la tumeur. Le curage ganglionnaire prophylactique n'est indiqué que si le ganglion sentinelle est positif.

Le traitement du mélanome avec atteinte ganglionnaire régionale ou stadell, repose là encore sur la chirurgie avec exérèse de la lésion primitive et curage ganglionnaire régional complet.

Pour les stades I et II, il n'existe aucun consensus quant à l'utilité du traitement adjuvant locorégional par irradiation et/ou systémique par chimiothérapie et/ou immunothérapie.

Dans le mélanome acral métastatique ou stade III, la chirurgie n'a qu'une place limitée et le traitement palliatif conventionnel demeure la chimiothérapie par la dacarbazine. Ce traitement doit être adapté en fonction du nombre de lésions, de l'évolutivité de la maladie et de l'état général du patient.

XI:EVOLUTION ET PRONOSTIC.

1. EVOLUTION :

Le risque évolutif du mélanome cutané est la survenue de métastases. Le taux de survie, tous types de mélanomes confondus, à 5 et 10 ans, varie de 74% à 86 % selon les études.

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

a. Récurrence locale

Il s'agit de toute formation tumorale mélanocytaire survenant à une distance de deux à cinq centimètres au plus de la cicatrice initiale. Les récurrences locales sont identifiées par l'examen clinique et découvertes dans 72% des cas par le malade lui-même [91]. Elles peuvent être uniques ou multiples et sont considérées comme une extension de la tumeur primitive. C'est un événement rare dont le risque est fonction, pour la plupart des auteurs, de l'épaisseur de la tumeur (inférieur à 1% pour les tumeurs < 1 mm, environ 10% pour les tumeurs > 4 mm), de la taille des marges d'exérèse [92, 93, 94]. Pour certains auteurs, ce risque est fonction de l'existence d'une ulcération et de l'âge du patient [95, 96].

Le délai jusqu'à la première récurrence, si elle se produit, peut être plus long si la tumeur est peu épaisse. La récurrence survient plus souvent dans les deux ou trois premières années, si l'épaisseur est supérieure à 3 mm. Dans les rares cas où la récurrence survient pour des épaisseurs < 0,76 mm (<1%), elle peut être tardive (après la sixième année) [97] et on a même décrit un cas de récurrences ultra-tardives (> 17 ans) [98].

Après un bilan qui vérifie l'absence d'extension métastatique régionale ou à distance, le traitement chirurgical, doit être envisagé en première intention. Il offre

en effet de meilleures chances de succès (guérison ou contrôle à long terme de la maladie) avec une survie de l'ordre de 20% après 10 ans [99].

Les récurrences locales sont possibles même en cas d'exérèse bien conduite, elles concernent 52% des malades [100].

b. Récidive ganglionnaire

Les métastases ganglionnaires régionales représentent le site le plus fréquent de l'évolution métastatique des mélanomes, environ la moitié des cas. Le risque d'atteinte ganglionnaire clinique survient dans les trois ans après le diagnostic de mélanome, il est fonction de l'épaisseur tumorale. Ainsi ce risque a été estimé à 2% pour les mélanomes inférieurs à 0,76 mm, 25% pour les mélanomes de 0,76 mm à 1,5 mm, 57% pour les mélanomes supérieurs à 4 mm [101].

c. Métastases :

Une métastase est le plus souvent découverte à l'occasion d'une consultation de surveillance, devant l'appel d'un signe clinique plus ou moins spécifique [91].

Dans l'histoire naturelle du mélanome, la survenue de métastases est maximale lors des trois premières années puis diminue ensuite avec le temps.

L'intervalle libre est cependant plus court dans les mélanomes épais. Le taux de survenue serait de 50% dans les 12 mois pour les mélanomes de plus de 3 mm d'épaisseur. Des métastases tardives ne sont pas exceptionnelles et le risque annuel de métastases après 10 ans serait encore de 4% par an. Dans plus de deux tiers des cas, la survenue de métastases extra-ganglionnaires est précédée par le stade d'atteinte ganglionnaire. L'existence de métastases à distance comme premier site métastatique est observé dans 20 à 27% des cas. Une atteinte simultanée locorégionale et à distance survient dans près d'un tiers des cas dans certaines séries [47, 93, 102].

Les localisations des premières métastases à distance sont :

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

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des moyens de traitement efficaces. Au-delà de ce stade, les chances d'avoir un traitement curatif sont presque nulles, d'où l'intérêt d'un suivi pour les malades opérés pour un mélanome primitif.

Les délais et fréquences de survenue d'une première métastase sont corrélés à l'indice de Breslow. La survenue d'une métastase est d'autant plus précoce que la tumeur est épaisse et, dans ce cas, la possibilité de décès est maximale entre la deuxième et la troisième année postopératoire. Dans les tumeurs minces, les métastases sont plus rares et plus tardives, les métastases tardives peuvent survenir au-delà de 10 ans. A l'échelon individuel, on est incapable de prédire fiablement l'évolution car on a constaté qu'il y a des tumeurs minces qui ont donné des métastases et des tumeurs épaisses qui n'ont pas métastasé.

Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est surtout lié au nombre de ganglions atteints et on distingue trois sous-populations :

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

En fonction de ces sous-populations, la survie à 5 ans est entre 14 à 79 %.

Au cours du stade métastatique, ce pronostic est sombre avec un taux de survie d'environ 8 % à 5 ans et d'environ 5 % à 10 ans, avec une médiane de survie

de 6 à 9 mois. Cette survie est plus longue avec les métastases cutanées et ganglionnaires qu'avec les métastases viscérales [47].

2. PRONOSTIC :

Le pronostic du mélanome est redoutable. Comme déjà cité, son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyens thérapeutiques disponibles. La nécessité de prédire le profil comportemental évolutif de ces cancers se révèle ainsi importante.

Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés ; certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. Récemment, l'introduction de la notion du ganglion sentinelle dans les nouvelles classifications a mieux clarifié le pronostic.

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

1. L'indice de Breslow

La mesure de l'épaisseur tumorale (indice de Breslow) est l'indicateur pronostique le plus important dans le mélanome plantaire.

Il existe une corrélation étroite et continue entre l'épaisseur tumorale et la survie des patients. En effet, l'épaisseur tumorale est proportionnelle au pourcentage de récurrences et de décès et inversement proportionnelle au taux de survie sans récurrence [93, 103].

Indice de Breslow	Survie à 5ans	Survie à 10ans
< 1mm	95%	91%
Entre 1,1mm et 2mm	84%	74%
Entre 2,1mm et 4mm	68%	57%
> 4mm	56%	44%

2- Niveau d'invasion de Clark

Ce paramètre a une valeur pronostique bien moins établie que l'épaisseur de Breslow. Sa valeur pronostique apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1 mm).

On distingue 5 niveaux dans la classification de Clark, avec un taux de survie qui est de l'ordre de :

- * 95% pour le niveau II.
- * 85% pour le niveau III.
- * 80% pour le niveau IV.
- * 55% pour le niveau V [104].

3. Le type histogénétique du mélanome

Les patients avec un mélanome de type acrolentigineux, semblent avoir un mauvais pronostic comparés avec ceux qui ont d'autres sous types de mélanome (SSM et MN) [105] du fait peut être de son diagnostic souvent tardif. Alors que plusieurs auteurs rapportent que ce type de mélanome (ALM) quand il est diagnostiqué à un stade précoce, il n'est pas plus agressif que les autres sous types de mélanomes [106 ,107].

Cassinelli et al concluent que la différence de survie entre le mélanome acrolentigineux et les autres sous types n'est pas due à sa nature agressive mais plutôt à sa découverte souvent tardive [108].

4. L'existence d'une ulcération

Définie histologiquement par une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales, elle a une valeur péjorative. L'ulcération et l'indice de Breslow semblent être les paramètres histologiques les plus intéressants dans les mélanomes plantaires [13, 20, 109].

5. Nombre de ganglions envahis

Il constitue le facteur pronostique le plus déterminant en cas de mélanome acral avec atteinte ganglionnaire. C'est un élément de grande valeur pour la survie globale.

Les groupes de risque peuvent être répartis en : un ganglion atteint, deux à quatre ganglions et plus de quatre [110].

D'autres paramètres sont parfois retrouvés, mais avec une valeur pronostique moindre (rupture capsulaire, localisation par rapport à la tumeur initiale....) [94].

6. Site et nombre de métastases

En cas de mélanome acral métastatique, le nombre de métastases paraît le facteur pronostique le plus important avec la durée de l'intervalle entre tumeur primitive et métastase.

La localisation métastatique est un facteur pronostique discuté. Ainsi les atteintes cutanées, sous cutanées ou ganglionnaires semblent être associées à une survie plus prolongée que les atteintes viscérales [94, 111].

Certains critères cliniques, ont aussi une valeur pronostique mais ces paramètres ont des interrelations complexes et leur valeur pronostique paraît faible après prise en compte des facteurs suscités :

À l'âge : d'après plusieurs auteurs l'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic vu la fréquence des formes avancées et les erreurs diagnostiques à cet âge [94, 106].

À Le sexe : le mélanome acral chez la femme semble être de meilleur pronostic que chez l'homme surtout après la ménopause ce qui prouve que cette différence en survie n'est pas en rapport avec une influence hormonale [112, 113].

À Le siège de la lésion : la localisation plantaire semble avoir un mauvais pronostic pour la plupart des auteurs à cause de son diagnostic souvent tardif sans oublier aussi les erreurs diagnostiques qui font retarder la prise en charge [106, 107, 114].

CONCLUSION

Le mélanome plantaire est une tumeur rare, de diagnostic souvent tardif ce qui lui confère un pronostic défavorable.

Au stade initial, l'exérèse chirurgicale, constituant le geste à la fois diagnostique et thérapeutique et qui doit être réalisée le plus tôt possible, pour garantir une survie prolongée.

La chirurgie est encore le traitement de choix à la phase d'extension locorégionale.

Par contre, au stade de mélanome disséminé, le pronostic est effroyable, aucun traitement systémique n'a fait à ce jour preuve d'une efficacité significative en terme de survie.

L'amélioration du pronostic passe par :

- Une meilleure connaissance des facteurs de risque pour une meilleure prévention,
- Un diagnostic précoce,
- Une exérèse chirurgicale complète,
- Et une meilleure connaissance des facteurs pronostiques.

RESUME

RESUME

Le mélanome cutané dans sa localisation acrale représente 3 à 15% de tous les mélanomes cutanés. Au Maroc, cette localisation est la plus fréquente.

A travers notre étude, nous envisageons d'analyser les aspects thérapeutiques du mélanome acral, tout en mettant le point sur le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et pronostique des cas de mélanome acral répertoriés au service de chirurgie ostéoarticulaire du CHU Hassan II de Fès dans la période allant de janvier 2009 à juin 2012.

L'âge moyen de nos patients est de 63 ans, avec une légère prédominance féminine. La notion de microtraumatismes est retrouvée chez presque la moitié de nos patients. La localisation plantaire (y compris le talon) et la couleur pigmentée sont les plus fréquentes.

Les adénopathies inguinales étaient présentes chez 3 malades dont un seul a bénéficié du curage ganglionnaire.

Les adénopathies profondes ont été retrouvées chez un seul malade.

Sur le plan anatomo-pathologique, le type nodulaire est retrouvé dans la plupart des cas, avec un indice de breslow de 8,7mm en moyenne et le niveau de Clark IVest retrouvé dans la majorité des cas.

L'exérèse de la tumeur a été réalisée chez tous les patients. Elle était estimée de large dans tous les cas.

Un seul malade a bénéficié d'une chirurgie réparatrice consistant en une greffe d'un lambeau cutané.

Cette étude, montre une fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic clinique et histologique.

Abstract :

Acral melanoma represents 3 to 15% of all cutaneous melanoma. In Morocco, this location is predominant.

Through our study, we intend to analyze the therapeutic aspects of acral melanoma, while focussing on the epidemiological, clinical, pathological and prognostic profile of acral melanoma cases listed in osteoarticular surgery department of the CHU Hassan II of Fez in the period from January 2009 to June 2012.

The mean age of the patients was 63 years, with slight predominance of women. The most commonly involved location was plantar region (including the heel) and pigmented color was the most common.

The concept of micro trauma was found in almost half of our patients. Plantar localisation

Inguinal lymph nodes attended 3 patients only one of them has received lymphadenectomy.

Only one patient had deep lymph nodes.

Nodular melanoma is the most found histological type in our study with a Breslow thickness of 8.7 mm on average, and Clark level IV is found in the majority of cases.

Excision of the tumour was performed in all patients. It was estimated wide in all cases

One patient received reparative surgery consisting of skin flap transplantation.

This study has proved a high incidence of poor prognostic factors clinically and histologically.

الملخص

يمثل السرطان الميلانيني الطرفي نسبة 3 % إلى 15 % من مجموع السرطانات الميلانينية الجلدية

- ويعد هذا النوع الأكثر انتشارا في المغرب

من خلال هذه الدراسة نحاول تحليل مختلف الجوانب العلاجية للسرطان الميلانيني الطرفي مع تسليط الضوء على كل من المجال الوبائي والسرييري وكذا التشريح المرضي والتوقعات المرتقبة بالنسبة للحالات المسجلة بمصلحة جراحة العظام والمفاصل بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس أثناء الفترة الممتدة

- من يناير 2009 إلى يونيو 2012

يبلغ متوسط عمر المرضى 63 سنة أغلبهم نساء، كما أن نصفهم تقريبا تعرض سابقا إلى إصابات

- برضوخ في مكان الورم

يعد أسفل القدم أكثر المواقع عرضة لهذا السرطان كما أن اللون الغامق للورم وجد في معظم الحالات

• وجدنا العقد اللمفاوية المعتلة بالمنطقة الأربية عند ثلاثة مرضى تم استئصالها عند مريض واحد فقط

- أما العقد اللمفاوية المعتلة العميقة فقد وجدت عند مريض واحد

بينت نتائج التشريح المرضي أن الشكل العقدي هو الأكثر انتشارا وأن مآشر بيرسلو بلغ في معدله

- 8.7 ملم كما أن مستوى كلارك الرابع وجد في معظم الحالات

خضع كل المرضى لاستئصال الورم استئصالا موسعا • مريض واحد فقط تلقى جراحة ترميمية تتمثل

- في زرع جلدي

كما تبين هذه الدراسة انتشارا كبيرا للعوامل المؤثرة سلبا على التطور

BIBLIOGRAPHIE

- [1]: Larcen CJ. Clearing up the p16INK4a-p14/p19ARF imbroglio? Bull Cancer 2001; 88: 1055-8.
- [2] : Service de dermatologie. CHU Hassan II. Fès
- [3] : C. Prost, M.Heller, S.Fraitag. Histologie moléculaire de l'épiderme. CD-ROM, INTER-MEDE, 2001.
- [4] : Structure de la peau. Ann Dermatol Venereol 2005; 132:855-48
- [5] : www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG59
- [6] : K zinelabidine. Cancers cutanés : étude prospective à propos de 103 cas. Thèse2008
- [7] : N B Séguin, N Soufir. Cancérologie fondamentale. Cancers cutanés. Edition John Libbey 2005. P: 270-275
- [8] : Mécanisme de l'oncogénèse Véronique TRILLET- LENOIR – Blandine LIGNEAU
- [9] : Zouhair K, El Ouazzani D, Lazrak S, Azzouzi S, Lakhdar H. Mélanome cutané à Casa Blanca: à propos de 82 cas. Nouv Dermatol 2004 ; 23 : 346-349
- [10] : Rubinfeld B, Robbins P, El Gamil M, Albert I, Porfiri E, Polakis P. stabilization of betacatenin by genetic defects in melanoma cell lines. Science 1997; 275: 1790-2.

[11] : Challine C, Halma J-M, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en terme de prévention. *Nouv Dermatol* 2004 ; 23 : 62-66 ;

[12] : Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rev* 1998

[13] : Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-149.

[14] : Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine, Lakhdar H, El Guedari B, Souadka A et al. Le mélanome au Maroc. *Nouv Dermatol* 1998

[15] : A. Romli. Le mélanome: etude à propos de dix cas et revue de la littérature [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V

[16]: ANGELA C. HUTCHESON, JOSEPH W. MCGOWAN IV JOHN C. MAIZE JR. JOEL COOK. Multiple Primary Acral Melanomas in African-Americans: A Case Series and Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2007

[17]: J R Stalkup, I F Orenge, Rajani Katta, Controversies in Acral Lentiginous Melanoma. *Dermatol Surg* 2002

[18] : A.Ouadie. Mélanome à Oujda : à propos de six observations. Rabat : Université mohammed V. 2006

- [19]: A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savle ´, B. Balme and L. Thomas. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 157, p311–318
- [20]: C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007
- [21]: Lin CS, Wang WJ, Wong CK Acral melanoma. A clinicopathologic study of 28 patients. Int J Dermatol. 1990
- [22]: PT Fortin, AA Freiberg, R Rees, VK Sondak and TM Johnson. Malignant melanoma of the foot and ankle. J Bone Joint Surg Am. 1995; 77:1396–1403
- [23]: C.KUCHELMEISTER, G.SCHAUMBURG-LEVER AND C.GARBE. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. British Journal of Dermatology 2000
- [24] : Fervers B, Négrier S, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF et al. Edition John Libbey Eurotext ;FNCLCC, Mélanome cutané. 6SOR 1998.
- [25]: BC Barnes, HF Seigler, TS Saxby, MS Kocher and JM Harrelson. Melanoma of the foot. J Bone Joint Surg Am. 1994
- [26] : Antonella Tosti, C. Ralph Daniel, Richard K. Scher. Onychologie diagnostic, traitement, chirurgie. Elsevier Masson 2007. P :221

[27] : Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005

[28]: Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2004;

[29] : Becher OJ, Souweidane M, Lavi E, Kramer K, Lis E, Marghoob AA, Khakoo Y. Large congenital melanotic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. Pediatr Dermatol. 2009

[30] : Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005

[31] : Newton Bishop JA, Bishop DT. The genetics of susceptibility to cutaneous melanoma. Drugs Today 2005

[32] : Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Melanoma in Xeroderma pigmentosum: 12 cases. Ann Dermatol Vénéréol 2001

[33] : Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005

- [34] : Scrivner D, Oxenhandler RW, Lopez M, Perez-Mesa C. Plantar lentiginous melanomas. Cancer 1987.
- [35]: Green A, McCredie M, MacKie R et al (1999) A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). Cancer Causes Control 10:21-25
- [36] : P.KASKEL, P.KIND, S.SANDER, R.U.PETER AND G.KRAË HN Trauma and melanoma formation: a true association? British Journal of Dermatology 2000
- [37] : Haute Autorité de santé - Service évaluation médico-économique et santé publique Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. - Octobre 2006.
- [38] : Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004 Dec 8;292(22):2771-6.
- [39] : Gachon-Buffet J. Analyse du processus diagnostique vis-à-vis d'une lésion pigmentée en pratique dermatologique quotidienne [thèse de médecine]. Marseille: université de la Méditerranée -Faculté de Médecine; 2004
- [40] : I. Marot, b. Weynand. Formes anatomocliniques : Critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes. Louvain médical. 2007; 126, 6: 201-209

[41]: British Journal of Dermatology 1999; 141: 628–632. Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management c.c.banfield and r.p.r.dawber

[42] : A. Lavie, C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.-J. Grob, R. Legré, G. Magalon. Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature. Annales de chirurgie plastique esthétique 52 (2007) 1–13

[43]: Whitaker DK, Sinclair W. Guideline on the management of melanoma. S Afr Med J 2004;94(8 Pt 3):699–707

[44] : Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002.

[45] : service d'anatomopathologie CHU Hassan II Fès.

[46] : Di-cesare MP, Anlunes A, Truchetet F. Mélanome Encycl Med chir. Dermatologie. 98-595-A-10. 200 :15p

[47] : Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Standards Options Recommandations; SFD; FNCLCC; Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer; FHF; Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU; Fédération Française de Cancérologie. Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer. 2006; 93(4):371- 84.

[48]:[http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-22-prise-encharge- des-patients-adultes-atteints-d-un-melanome-cutane](http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-22-prise-encharge-des-patients-adultes-atteints-d-un-melanome-cutane)

[49]: ZITELLI JA, BROWN CD, HANUSA BH Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:422-429.

[50]: KENADY DE, BROWN BW Mc BRIDE CM.Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect recurrence and surval rates. *Surgery* 1982; 92(4): 615-8

[51]: Amici JM. Les risques en dermatologie chirurgie ambulatoire. *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;131(6-7):644-5

[52]: Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. Paris: Andem; 1995.8

[53]: Avril MF, Nguyen T, Duvillard P, Bognel C, Margulis A. Récurrences tardives de mélanome. Audelà de 10 ans. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994;121(6-7):454-8.

[54]: Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. Functional surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003; 29(4):366-74

[55]: Lazar A, Abimelec P, Dumontier C. Full thickness skin graft for nail unit reconstruction. *J Hand Surg [Br]* 2005; 30(2): 194-8.

[56]: Park KG, Blessing K, Kernohan NM, The Scottish Melanoma Group. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. *Ann Surg* 1992; 216(6):692-5.

[57]: Heaton KM, el-Naggar A, Ensign LG, Ross MI, Balch CM. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994; 219(2):197-204

[58]: Shapiro RL. Surgical approaches to malignant melanoma. Practical guidelines. *Dermatol Clin* 2002;20(4):681-99

[59] Arata Tsutsumida · Hiroshi Furukawa · Yuhei Yamamoto. Katsumi Horiuchi· Tetsunori Yoshida. Hidehiko Minakawa et al. Sentinel node biopsy versus elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma in a Japanese population *Int J Clin Oncol* (2007) 12:245-249

[60] Mamlouk K, Billotey C, Petit T, Lebbé C, Danino A, Vérola O, RevolMet Servant JM. Mélanome et ganglion sentinelle. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, 45-141, 2002, 7p.

[61] Timothy M. Johnson, Vernon K. Sondak, Christopher K. Bichakjian and Michael S. Sabel The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006 Jan;54(1):19-27

- [62] N. Kadlub, O. Trost, S. Dalac, A. Berriolo, T. Ponelle, G. Malka, A. Danino. Vers une meilleure sélectivité dans la technique de prélèvement du ganglion sentinelle : étude prospective. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 24–27.
- [63] P-Y. Brard. La technique du ganglion sentinelle et ses applications cliniques. *La revue de médecine interne* 25 (2004) 383–385.
- [64] O. Trost, A.M. Danino, S. Dalac, C. Hervé, G. Moutel, G. Malk. La recherche du ganglion sentinelle dans le mélanome malin cutané de bas stade est-elle réellement peu invasive ? *Annales de chirurgie plastique esthétique* 50 (2005) 113–117
- [65] O. Trost, A.M. Danino, N. Kadlub, S. Dalac, C. Hervé, G. Malk. Ganglion sentinelle dans le mélanome malin de bas stade : état des lieux en France en 2003. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 50 (2005) 99–103.
- [66] Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Polsky D, Mazumdar M, Osman I. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009 Feb 15; 115(4):869–79.
- [67] Minutilli E, Trefzer U, Stockfleth E, Sterry W. Sentinel node biopsy needs for a suitable therapeutic management of the cutaneous melanoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009 Jan; 6(1):E1–1.
- [68] Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005;6(11):877–85

[69] Trost O, Danino AM, Kadlub N, Dalac S, Herve C, Malka G. What about sentinel node practice in early-staged cutaneous melanoma in France in 2003? *Ann Chir Plast Esthet* 2005;50 (2):99-103.

[70] Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004; 86(4):200-11.

[71] Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83(1):109-56

[72]Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):676-80.

[73] Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230(4):453-63

[74] Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 1994; 75: 726-34

[75] Ishihara K. Chemotherapy for malignant melanoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1995; 22: 23-7

[76] Conférence de consensus. Suivi des patients opérés d'un melanoma de stade I.
Ann Dermatol Venereol 1995 ; 122 : 250-8

[77] Kahyat D, Borel C, Tourani JM, Benhammouda A et al. Sequential chemoimmunotherapy with cis-platin, interleukine-2, and interferon alpha 2a for metastatic melanoma. J Clin Oncol 1993; 11(11): 2173-80.

[78] Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate.
Ann Oncol 2003; 14 : 358-365

[79] Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. Dermatology
2004; 208:43-8.

[80] HuthJF. Surgical treatment of malignant melanoma. Semin
Cutan Med Surg 1997 ; 12 : 159-164

[81] Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. Melanoma Res. 2008 Feb;18(1):61-7

[82] Cascinelli N, Heerlyn M, Schneeberger A, Kuwert C, Slominski A, Armstrong N. Cascinelli et al. What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing melanoma? F. Belli, S. Lukiewicz, *Exp Dermatol* 2000; 9: 439–451

[83] CCOPGI, (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative). Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma.

Practice Guideline Report No 8-1 [online]. 2002. Available: URL:

http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list.

[84] M.J. Payne, S.E. Pratap, M.R. Middleton. Temozolomide in the treatment of solid tumours: current results and rationale for dosing/scheduling. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 53 (2005) 241–252

[85]: Steven J. O'Day, MD, Christina J. Kim, MD, and Douglas S. Reintgen, MD. Metastatic Melanoma: Chemotherapy to Biochemotherapy. *Cancer control* 2002; 9 :31–38

[86] Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158–66.

- [87] Ristić-Fira AM, Korićanac LB, Zakula JJ, Valastro LM, Iannolo G, Privitera G, Cuttone G, Petrović IM. Effects of fotemustine or dacarbazine on a melanoma cell line pretreated with therapeutic proton irradiation.. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Apr 9;28:50
- [88] B. Dreno. Interferon et melanome malin. *Revue de médecine interne* 23 Suppl. 4 (2002) 489s-493s
- [89]: LEGHAS SS. Current therapy for malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989; 16 (1suppl.1): 34-44.
- [90]: LUIKART SD, KENNEALEY GT
Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycine, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 164-8
- [91]: BAUGHAN CA, HALL VL. Stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol* 1993; 5: 174-180.
- [92]: AVRIL MF Traitement du mélanome malin cutan *Nouv. Dermatol.* 1994, 13 : 752-766
- [93]: DI CESAR MP, ANTUNES A et Truchetet F. Mélanome. *Encyc Med Chir (Paris-France), Dermatologie, 98-595-A-10, 2000, 15p.*
- [94]: SOR (standards options recommandations).
Melanoma cutané. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Paris : John Libbey Eurotext, 1998.*

[95]: AMES FC, BALCH CM. Local recurrences and their management. Cutaneous melanoma. *Philadelphia: Lippincott, 1992: 287-94*

[96]: URIST MM, BALCH CM. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer 1985; 55 (6): 1398-402.*

[97]: SLINGLUFF CL. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure.
Cancer 1992; 70: 1917-1927.

[98]: NICOLA C. Métastase ultra-tardive d'un melanoma avec dissemination secondaire le long du trajet d'un éveinage. *Ann Dermatol Venereol 2000 ; 127 : 60-3.*

[99]: THOMPSON JF. Local and regional therapy for metastatic melanoma. *Cancer Forum 1990; 14: 16-19.*

[100]: MONSOUR PD, SAUSE WT. Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma. *J. Surg. Oncol. 1993; 54: 18-22.*

[101]: SOONG SJ, HARRISON RA. Factor affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma.
J Surg Oncol 1998; 67: 228-233.

[102]: GROSSHANS E. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I.
La lettre du cancérologue 1995 ; 4, 3 : 91-92.

[103]: Wagner JD. A role for FDG-PET in the surgical management of stage IV melanoma. 2004; 18/721-22;

[104]: Balch CM, Soong S et al. Long term results of multi-institutional for intermediate thickness melanoma (1mm to 4mm). Intergroup melanoma, Surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97.

[105]: CHANG AE. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83: 1664-78.

[106]: SEEVER L, SOON MD. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: The Emory experience. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 183-8.

[107]: STALKUP JR. Controversies in acral lentiginous melanoma. *Dermatol Surg* 2002; 28, 11: 1051-1059.

[108]: CASCINELLI N, ZURIDA S. Acral lentiginous melanoma: histological type without prognostic significance. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 817-22.

[109]: BRETT C. Melanoma of the foot. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1994; 76-A, 6: 892-97.

[110]: BUZAID AC, ROSS MI. Critical analysis of the recurrent American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system.

J Clin Oncol 1997; 15: 1039-1051.

[111]: FALKSON C I. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma.

Oncology 1998; 55: 59-64

[112]: MACKIE RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clinical and Experimental Dermatology 2000; 25:471-475.*

[113]: ZEMELMAN V. Malignant melanoma mortality rates in chile (1988-98). *International Journal of Dermatologie 2002; 41: 99-103.*

[114]: SERARSLAN G. Acral lentiginous melanoma misdiagnosed as tinea pedis: a case report. *The International Society of Dermatology 2004;43: 37-38.*