



Année 2025

Thèse N°009/25

LES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES DU MÉLANOME (A propos de 25 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/01/2025

PAR

Mme. JAYAT DOUAE

Née le 22 Octobre 1998 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Mélanome – Métastases ganglionnaires – curage ganglionnaire
ganglion sentinelle – pronostic

JURY

M. ELMRINI ABDELMAJID.....PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. BOUARHROUM ABDELLATIF.....

Professeur de chirurgie vasculaire

M. IDRISSI MOHAMMED.....

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. ABID HATIM

Professeur de Traumatologie-orthopédie

JUGES

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	20
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	22
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	24
I. Présentation de l'étude :	25
II. Population de l'étude :	25
1. Critères d'inclusion :	25
2. Critères d'exclusion :	25
III. Méthodes :	26
IV. Fiche d'exploitation :	27
RÉSULTAT	33
I. Profil épidémiologique :	34
1. Répartition des patients selon l'âge :	34
2. Répartition des patients selon le sexe :	35
3. Répartition des patients selon la profession :	35
4. Répartition selon l'origine géographique des malades :	35
5. Répartition selon le niveau socio-économique :	37
6. Répartition annuelle de l'échantillon :	37
II. Données anamnestiques :	38
1. Répartition selon les antécédents médicaux et chirurgicaux :	38
2. Répartition selon les habitudes toxiques :	39

3. Répartition selon l'exposition solaire et le phototype :	39
III. Diagnostic clinique	40
1. Délais de consultation et diagnostic :	40
2. Motif de consultation :	41
3. Examen clinique :	42
3.1. Caractéristiques de la tumeur :	42
a. Siège de la tumeur :	42
b. Nombre de lésion :	43
c. Taille tumorale :	44
d. Consistance et mobilité de la tumeur :	44
e. Aspect macroscopique de la tumeur :	45
3.2. Examens des aires ganglionnaires :	47
a. Délais entre la tumeur et l'apparition des ADP :	47
b. Nombre des ADP :	48
c. Localisation des ADP :	48
d. Taille des ADP :	49
e. Signes inflammatoires :	50
f. Consistance et mobilité :	50
3.3. Autres localisations secondaires de la tumeur :	51
IV. Diagnostic positive :	51
1. Étude anatomopathologique :	51

a. Prélèvement biopsique et biopsie exérèse :	51
b. Taille de la tumeur et épaisseur (indice de Breslow et niveau de Clark) :... 51	
c. Type histologique de la tumeur :.....	53
2. Histopathologie :	54
a. Nature mélanocytaire :.....	54
b. Critères architecturaux et cytologiques :	54
c. Présence de mitoses et ulcérations :.....	55
3. Étude immunohistochimique :.....	56
V. Bilan d'extension :.....	57
1. Bilan d'extension locale :	57
1.1. Radiographie standard du membre :	57
1.2. TDM du membre :.....	57
1.3. IRM du membre :	57
2. Locorégional et à distance :	58
2.1. Échographie des aires ganglionnaires :.....	58
2.2. TDM thoraco–abdomino–pelvienne :	58
2.3. TDM cérébrale :	64
2.4. Scintigraphie osseuse :	65
2.5. La tomographie par émission de positons (PET scan) :.....	66
2.6. Autres :	66
VI. Traitement :.....	68

1. Phase préopératoire :.....	68
2. Chirurgie :.....	68
2.1. Exérèse carcinologique de la tumeur :.....	68
2.2. Amputation :	69
2.3. Mode de réparation de la perte de substance :	70
3. Curage ganglionnaire :	73
a. Type de curage :.....	73
b. Données anatomopathologiques et immunohistochimiques :.....	73
4. Radiothérapie :	76
5. Chimiothérapie :.....	77
6. Autres :	77
VII. Résultat et évolution :.....	78
2. Métastases :	79
3. Décès :	79
4. Perdue de vue :.....	79
DISCUSSION	80
I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE DU MELANOME :.....	81
1. Définition et Historique du Mélanome :	81
2. Les premières descriptions de tumeurs noires :.....	82
3. Identification de la mélanose :	83
4. Introduction de l'appellation mélanome :	84

5. Seconde moitié du XXe siècle : rôle du soleil et apport de l'histologie	85
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE :	86
A. Histologie de la peau :	86
1. Définition :	86
2. Structures de la peau :	87
3. Vascularisation et innervation de la peau :	100
B. Physiopathologie du mélanome :	101
C. Anatomie et physiopathologie du système lymphatique :	104
D. Le ganglion lymphatique dans la progression tumorale :	110
E. Le ganglion métastatique :	112
III. Profil épidémiologique :	114
1. Incidence :	114
2. Age :	116
3. Sexe :	117
4. Facteurs de risque :	118
4.1. Facteurs de risque extrinsèques :	119
4.2. Facteurs de risque intrinsèques :	121
IV. Diagnostic clinique :	126
1. Diagnostic clinique positif :	126
2. Délais de consultation :	129
3. Sièges de la tumeur :	130

4. Aspect clinique de la tumeur :.....	131
V. Étude anatomo-pathologique :	132
1. Prélèvement :.....	132
2. Épaisseur de la tumeur :	137
3. Critères du diagnostic de malignité :.....	138
4. L'Ulcération :.....	139
VI. Bilan d'extension :.....	140
1. Clinique :.....	140
2. Statut ganglionnaire :	140
3. Échographie des aires ganglionnaires :	141
4. Scanner cranio-thoraco-abdomino-pelvien :.....	143
5. La tomographie par émission de positrons :.....	144
6. Place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion :.....	146
7. La technique du ganglion sentinelle :	148
8. Marqueurs tumoraux :.....	150
9. Classifications du mélanome :.....	152
VII. Traitement :	156
1. Moyens thérapeutiques :.....	156
a. Exérèse chirurgicale :.....	156
b. Curage ganglionnaire :.....	157
c. Curage ganglionnaire régional ou exérèse du ganglion sentinelle ?.....	162

d. Traitement des sites métastatiques :.....	164
e. Le mode de réparation de la perte de substance :.....	165
2. Traitement adjuvant :	166
a. Immunothérapie :	166
b. La thérapie ciblée :	167
c. Chimiothérapie :.....	168
d. Radiothérapie :	168
VIII. Pronostic :	178
1. Critères cliniques :.....	179
2. Critères histologiques :.....	180
IX. Résultats et évolution :	182
1. Évolution du mélanome :	182
2. Les complications de la chirurgie :	184
3. Les complications du curage ganglionnaire :	184
4. Effets indésirables liés à la radiothérapie :.....	186
X. Surveillance :	188
1. Moyens de la surveillance :	188
XI. Prévention :	192
1. Prévention primaire :	193
2. Prévention secondaire :.....	194
CONCLUSION	196

RESUMES.....	199
BIBLIOGRAPHIE.....	208

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon l'âge.	34
Figure 2: Répartition des patients selon le sexe.	35
Figure 3: Répartition des patients selon l'origine rurale et urbaine.	36
Figure 4: Répartition des patients selon les années.	37
Figure 5: Répartition des patients selon le phototype.	40
Figure 6: Répartition des patients selon la période de latence.	41
Figure 7: Répartition des patients selon le motif de consultation.	42
Figure 8: Répartition des patients selon la localisation de la tumeur.	43
Figure 9: Répartition des patients selon le nombre de lésions.	44
Figure 10: Répartition des patients selon la couleur de la tumeur.	45
Figure 11: mélanome acral au niveau du talon droit.	46
Figure 12: Tumeur pigmentée du talon gauche.	46
Figure 13: Tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée du talon droit.	47
Figure 14: Répartition des patients selon le délai entre la tumeur et l'apparition des ADP.	47
Figure 15: Répartition des patients selon le nombre des ADP.	48
Figure 16: Répartition des patients selon la taille des ADP.	50
Figure 17: Répartition des patients selon l'indice de Breslow.	52
Figure 18: Répartition des patients selon le niveau de Clark.	52
Figure 19: Indice de Breslow et niveau de Clark.	53
Figure 20: Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur.	54
Figure 21: Répartition des patients selon l'indice mitotique.	55
Figure 22: Répartition des patients selon l'existence d'ulcération.	56

Figure 23: Coupe scanographique axiale passant par la racine des cuisses, après injection de produit de contraste objectivant une adénopathie fémorale droite à centre nécrosé, mesurant 22 x 34 mm.....	59
Figure 24: Coupe scanographique axiale passant par l'étage pelvien, objectivant deux adénopathies inguinales droites (cercle bleu), et une adénopathie iliaque externe droite (cercle rouge), rehaussées après contraste, mesurant respectivement 12 x 15 mm, 13 x 14 mm, et 17 x 27 mm	59
Figure 25: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cervical, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie jugulo-carotidienne moyenne gauche (aire III) rehaussées après contraste, mesurant 15 mm x 17 mm	60
Figure 26: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie latéro-aortique gauche, mesurant 20 x 23 mm.....	60
Figure 27: Coupe scanographiques axiale passant par les deux cuisses, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie fémorale superficielle gauche, à centre nécrosé, mesurant 50 x 40 mm	61
Figure 28: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant de multiples nodules sous-cutanés de la paroi abdominale, d'allure secondaire, rehaussées après contraste, mesurant pour le plus grand 19 mm x 15 mm (antérieur).	61
Figure 29: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant un volumineux magma d'adénopathies rétropéritonéal, rehaussées après contraste, engainant l'aorte (cercle rouge) mesurant 144 mm x 77 mm (antérieur)	62

- Figure 30: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cervical, après injection de produit de contraste, objectivant deux adénopathies spinales droites basses, à centre nécrotique, rehaussées de manière périphérique après contraste, mesurant 11 mm x 13 mm pour la plus grande.62
- Figure 31: Coupe scanographique axiale passant par l'étage thoracique, après injection de produit de contraste, en fenêtre parenchymateuse pulmonaire, objectivant des nodules parenchymateux pulmonaires LSG et LID (ce dernier est en verre dépoli, cercle rouge) d'allure secondaire.63
- Figure 32: Coupe scanographique axiale passant par l'étage thoracique, après injection de produit de contraste, en fenêtre parenchymateuse pulmonaire, avec reconstruction type MIP (maximal intensity projection) objectivant de multiples nodules pulmonaires diffus réalisant un aspect en lâcher de ballon, d'allure secondaire.63
- Figure 33: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant deux lésions hépatiques hypodenses des segments VII et VIII hépatiques, d'allure secondaire.64
- Figure 34: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cérébral, après injection de produit de contraste, objectivant un processus tissulaire intra-axial frontal parasagittal droit, entouré d'une plage hypodense d'œdème, mesurant 23 x 16 mm65
- Figure 35: Coupe axiale d'une IRM en séquence LAVA, passant par l'étage abdominal, objectivant une lésion du segment VIII nodulaire hépatique, mesurant 24 x 15 mm, d'allure suspecte.67
- Figure 36: La lésion précédemment décrite du segment VIII hépatique est siège d'une restriction en diffusion, confirmant son caractère secondaire.67
- Figure 37: Répartition des patients le type de chirurgie.69

Figure 38:Mélanome acral bénéficiant d'une exérèse puis couverture par greffe de peau fine. Service Traumatologie B	70
Figure 39:Mélanome acral au niveau du talon bénéficiant d'une exérèse avec limite saine suivie d'une couverture par lambeau neuro-cutané sural	70
Figure 40:Exérèse de la tumeur avec des marges de 2cm, avec un curage inguinal droit	71
Figure 41:A- B : Mélanome acral au niveau plantaire bénéficiant d'une exérèse avec limite saine. Clichés iconographiques du Service de Traumatologie et Orthopédie B4	71
Figure 42:Tumeur noirâtre ulcéréo-bourgeonnante de 4cm/ 4cm en regard de la tablette unguéale du gros orteil droit	72
Figure 43:Exérèse de la tumeur (amputation du P3) avec reconstruction par lambeau de redrapage de la peau plantaire.	72
Figure 44:Répartition des patients selon l'indication de la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires.....	76
Figure 45:Répartition des patients selon l'indication de chimiothérapie.....	77
Figure 46:Répartition des patients selon le taux de récurrence.....	78
Figure 47:Coupe schématique de la peau.	87
Figure 48:Représentation schématique d'une coupe transversale montrant les populations cellulaires de l'épiderme.....	88
Figure 49:Coupe transversale de l'épiderme mettant en évidence les couches de kératinocytes.	90
Figure 50:la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration	94
Figure 51:coupe transversale illustrant les 2 couches du derme.....	96

Figure 52:Structure de la glande sébacée.....	98
Figure 53:Représentation schématique des annexes cutanées	99
Figure 54:Anatomie de l'ongle.	100
Figure 55:Circulation lymphatique et sanguine	107
Figure 56:La compartimentalisation du ganglion.	110
Figure 57:(A) variation géographique de l'incidence du mélanome; (B) Variation géographique de la mortalité du mélanome	115
Figure 58:répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU Hassan II-FES entre 2004 et 2010	116
Figure 59:Naevus pigmentaire congénital	123
Figure 60: Naevus dysplasique	124
Figure 61: Mélanome typique qui répond à la règle ABCD	127
Figure 62:Tumeur pigmentaire de la face externe d'un bras remarquée lors d'un examen cutané général, chez une femme de 50 ans	128
Figure 63:Examen dermoscopique de la même lésion révélant Une franche asymétrie ainsi que des globules de différentes tailles, irrégulièrement distribués	129
Figure 64:(A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré [124]	136
Figure 65:Aspect histopathologique d'un mélanome acro-lentigineux : On peut observer une acanthose irrégulière, une hypergranulose et une hyperkératose. Les cellules de la tumeur sont hyperchromatiques et distribuées selon un modèle lentigineux. Le derme est cicatrisé et présence de mélanophages bien visibles et de cellules inflammatoires chroniques. Présence d'atypies nucléaires.	136

Figure 66:Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique du mélanome hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène (A), avec signal doppler diffus (B). (S Chagnon) 143

Figure 67:Bilan initial du mélanome selon les recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016 146

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des patients selon l'origine géographique.....	36
Tableau 2: Répartition des patients selon les antécédents.....	38
Tableau 3: Répartition des patients selon les habitudes toxiques.....	39
Tableau 4: Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur	45
Tableau 5: Répartition des patients selon la localisation des ADP.....	49
Tableau 6: Répartition des patients selon les marqueurs IHC.	56
Tableau 7: Résultats anatomo-pathologiques des curages ganglionnaires en fonction du type histologique.	74
Tableau 8: répartition des patients selon les métastases systémiques.....	79
Tableau 9: Moyenne d'âge de survenue des mélanomes décrite par la littérature internationale	117
Tableau 10: répartition des cas de mélanome en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature	118
Tableau 11: Classification de Fitzpatrick	122
Tableau 12: Pourcentage du mélanome survenant sur un Xeroderma pigmentosum dans les différentes séries maghrébines	126
Tableau 13: les critères ABCDE qui caractérisent les mélanomes.....	127
Tableau 14: Délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines.	130
Tableau 15: le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines.....	131
Tableau 16: l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études	131
Tableau 17: Pourcentage de mélanome acro-lentigineux.....	135
Tableau 18: Classification clinique des stades évolutifs du mélanome.....	153
Tableau 19: Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6ème édition.....	154

Tableau 20:Essais randomisés : curage ganglionnaire systématique ou retardé ..	160
Tableau 21:-22 : recommandations de l'exérèse du ganglion sentinelle	163
Tableau 22:Prédictions de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC	178
Tableau 23:Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow	180
Tableau 24:les principaux effets indésirables de l'immunothérapie et chimiothérapie et la conduite à tenir	187

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathie

ADN : Acide désoxyribonucléique

AKT1 : Protéine AKT1 ou Protéine kinase B

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BGS : Biopsie du ganglion sentinelle

CDKN2A : Cyclin-Dependent Kinase 2A inhibitor

CDK : cyclin-dependant-kinase

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

GG : ganglion

GS : ganglion sentinelle

HLA : Human Leukocyte Antigens

IFN : Interféron

IL2 : Interleukine 2

LAK : Lymphokine Activated Killers

LDH : Lactate déshydrogénase

SSM : Superficiel spreading melanoma

TEP : Tomographie à Emission de Positions

TDM : tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

TNM : Tumor Node Metastase

UICC : Union International Contre le Cancer

UV : Ultraviolet

XP : Xeroderma pigmentosum

AMM : Autorisation De Mise Sur Le Marché

SOR : Standards Options Recommandations

PI3K : Phosphoinositide-3-Kinase

MALT : Mucosal-Associated Lymphoid Tissue

ORL : Oto-rhino-laryngologie

SFD : Société Française de dermatologie

PS-100 : la protéine S-100

TGF : transforming growth factor

INTRODUCTION

Le mélanome est une prolifération tumorale développée aux dépens des mélanocytes, cellules localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme au sein des kératinocytes dont la fonction principale est la synthèse de la mélanine et il représente moins de 10% des cancers cutanés au Maroc mais il est de loin le plus mortel étant responsable de 75% des décès liés aux cancers cutanés en France. [2]

Malgré des progrès récents, son pronostic en cas de dissémination métastatique reste défavorable et la présence d'un envahissement ganglionnaire est un élément pronostique majeur pour les patients atteints de mélanome. [1]

Le mélanome est caractérisé par une progression rapide des métastases comme il possède un fort tropisme pour le ganglion lymphatique. Il sécrète des vésicules extracellulaires et des facteurs solubles capables de migrer dans le ganglion drainant et de reprogrammer les cellules du ganglion pour créer une niche pré-métastatique favorable à l'implantation tumorale.[3]

La compréhension des mécanismes de métastase ganglionnaire et le développement de méthodes de diagnostic efficaces sont fondamentaux pour améliorer le traitement et le pronostic des patients atteints de mélanome. La détection précoce des métastases ganglionnaires permet une intervention thérapeutique plus rapide et plus ciblée, augmentant ainsi les chances de survie des patients.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective portant sur 25 cas de mélanomes avec métastases ganglionnaires confirmée au sein du service de la Traumatologie 2 au CHU HASSAN II de Fès sur une période de 5 ans s'étalant du Janvier 2019 à Décembre 2023.

L'objectif principal de cette thèse est de comprendre les mécanismes de la dissémination ganglionnaire des cellules mélanomateuses, d'évaluer les méthodes de diagnostic comme l'usage combiné de la biopsie du ganglion sentinelle et des techniques d'imagerie avancées des métastases ganglionnaires ainsi que thérapeutiques : curage ganglionnaire, et de déterminer l'impact de ces métastases sur le pronostic des patients atteints de mélanome.

Ce travail s'intéresse également aux aspects épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que thérapeutiques des mélanomes. Le but est d'exposer les différents moyens thérapeutiques chirurgicaux à savoir la chirurgie d'exérèse, la technique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle.

L'évolution des connaissances rend nécessaire l'actualisation régulière des recommandations pour la pratique clinique afin de définir, sur la base des données scientifiques de la littérature, des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané au stade de métastase ganglionnaire.

Dans notre contexte il faut améliorer les stratégies de prévention, et intensifier les campagnes de sensibilisation et de dépistage dans le cadre d'un registre national du mélanome.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, portant sur 25 cas de malades atteints de mélanome avec métastases ganglionnaires au sein du service de traumatologie orthopédique II au CHU Hassan II à Fès.

Sur une période de 5 ans s'étalant du Janvier 2019 à Décembre 2023 et dont l'objectif était d'analyser le profil épidémiologique, déterminer les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques, thérapeutiques et pronostiques des métastases ganglionnaires du mélanome.

II. Population de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Notre étude inclus :

Les patients ayant été opérés au niveau des membres supérieurs et inférieurs pour des mélanomes avec métastases ganglionnaires au sein du service de traumatologies Orthopédique II au sein du CHU Hassan II de Fès.

2. Critères d'exclusion :

Notre étude exclut :

- Les cas dont les dossiers n'ont pas pu être bien exploités (données cliniques manquantes, âge, stratégies thérapeutiques).
- Les mélanomes sans métastases ganglionnaires.
- Les cas pédiatriques.
- Les cas de mélanome ne siégeant pas au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

III. Méthodes :

Le recueil des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives a été réalisé pour chaque patient à partir des dossiers médicaux disponibles aux archives du service, ainsi que sur logiciel Hosix.

Ces données ont été recueillies selon une fiche d'exploitation établie au préalable.

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

Le sujet sera traité selon la méthode IMRaD (Introduction, Méthodes, Résultats, and (et) Discussion).

Nous avons regroupé les différents renseignements dans des tableaux et histogrammes, via le logiciel Microsoft Excel, de façon à obtenir une vision synoptique des différents paramètres pour tous les patients inclus dans l'étude.

Les imageries radiologiques des patients étudiés ont été récupérées au niveau du service de radiologie au CHU Hassan II Fès.

IV. Fiche d'exploitation :**1 – Données épidémiologiques :**

Numéro du dossier :

Age et sexe :

Profession :

Origine géographique : Rural Urbain

Niveau socio-économique :

Date d'admission :

2 – Terrain / Antécédents :

- **Antécédents généraux :** (personnels et familiaux)

Traumatisme antérieur : OUI NON date :Irradiation ou de brûlure : OUI NON date :Chirurgie antérieure : OUI NON date :Exposition solaire : OUI NON

o Tare o Prise médicamenteuse o Allergie o Habitudes toxiques

Cas similaire dans la famille : OUI NON

- **Phototype :** I II III IV V VI

- **Antécédents de néoplasie connue :** Cutanées / Extra-cutanées.

- **Naevus :** Nombre : Taille :

- **Asymétrie :** OUI NON

- **Examen des aires ganglionnaire :**

Unique Multiples Homolatérale Controlatérale

Taille et localisation :

Mobilité et consistance :

Présence de signes inflammatoires : Oui Non

Caractère douloureux : Oui Non

- **Métastases cutanées :** Oui Non

- **Hépatomégalie :** Oui Non

- **Splénomégalie :** Oui Non

5- Étude anatomopathologique :

- **La tumeur :**

Biopsie Biopsie exérèse

Taille de la lésion :

Épaisseur de la tumeur : -Score de Breslow :

-Niveau de Clark :

Asymétrie des limites latérales : Oui Non

Polymorphisme cellulaire : Oui Non

Atypie cellulaire : Oui Non

Indice mitotique / mm³ :

Existence d'ulcération : Oui Non

Présence d'embolies vasculaires : Oui Non

Présence d'infiltrat inflammatoire : Oui Non

Type : Mélanome à extension superficiel

Mélanome acro-lentigineux

Mélanome nodulaire Autre

- **Ganglions lymphatiques :**

Type de prélèvement :

Nombre de ganglions prélevés :

Nombre de ganglions envahis par la tumeur (positifs) :

Taille des ganglions métastatiques :

Rupture de la capsulaire : Oui Non

Étude immunohistochimique : expressions des anticorps (anti-MelanA , anti-HMB45 , anti-Ps100)



6- Bilan d'extension :

- **Locale :** Examen clinique :
 - Radiographie standard du membre
 - Autres :
- **Bilan d'extension locorégional et à distance :**
 - Examen clinique des aires ganglionnaires

- Échographie des aires ganglionnaires
- TDM thoraco–abdomino–pelvienne
- TDM cérébrale
- Scintigraphie / PET scan :
- Autres :

7- Traitement :

Chirurgie d'exérèse / Amputation :

Marges d'exérèse de la tumeur : En profondeur : Latérale :

Curage ganglionnaire : Oui Non

Technique du ganglion sentinelle : Oui Non

Moyens de reconstruction : Cicatrisation dirigée

Greffe de peau

Lambeau

Immunothérapie : Oui Non

Radiothérapie : Oui Non

Chimiothérapie : Oui Non

8- Évolution de la tumeur après traitement :

Suivi du malade : Durée :

Récidive tumorale ou ganglionnaires : Oui Non Délais :

Métastases viscérales : Oui Non Localisation : Délais :

Décès : Oui Non Date : Cause :

Perdue de vue : Oui Non

RÉSULTAT

I. Profil épidémiologique :

1. Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre étude, sur les 25 cas de mélanome avec métastase ganglionnaires étudiés, l'âge de nos patients était compris entre 18 ans et 88 ans, avec une moyenne d'âge de 45 ans.

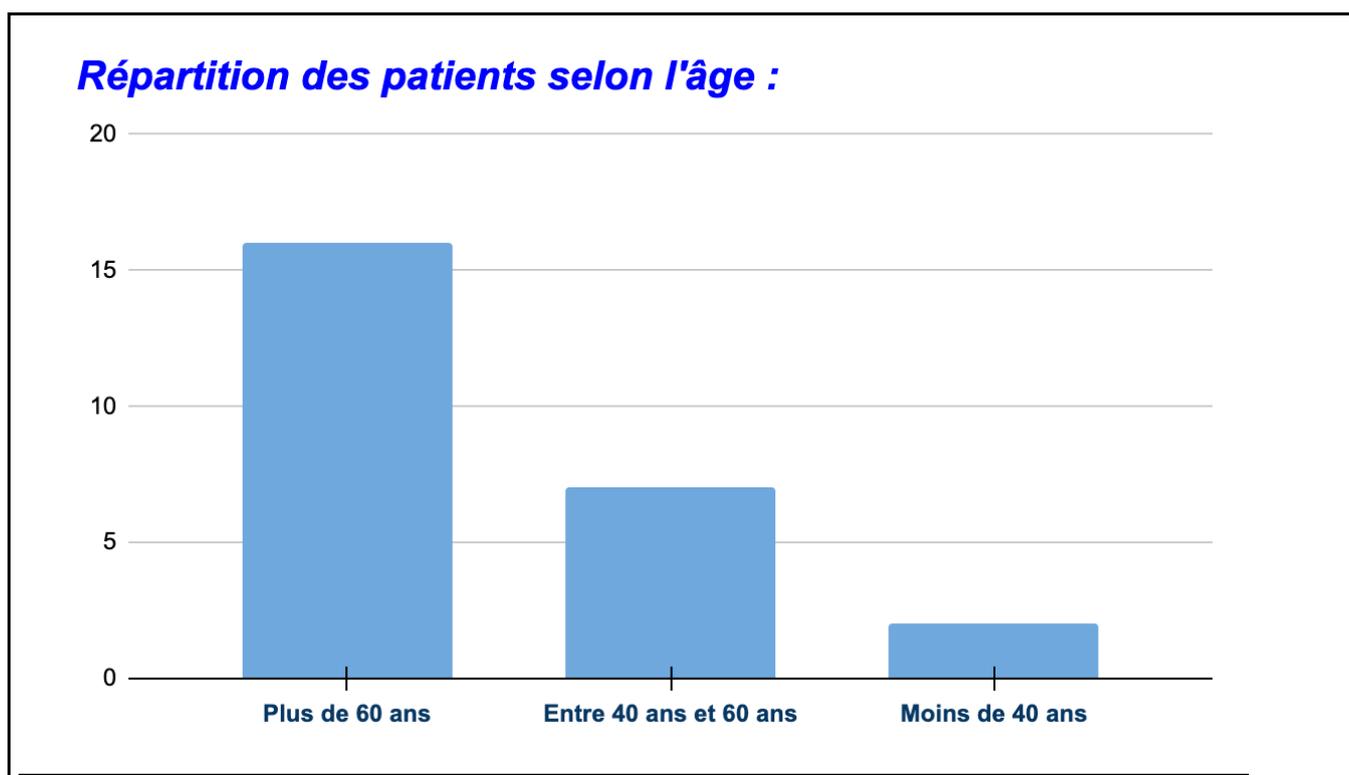


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge.

2. Répartition des patients selon le sexe :

Sur les 25 cas de notre étude, nous avons relevé 15 cas de sexe féminin soit 60% alors que le nombre de cas de sexe masculin était 10 cas soit 40%, ce qui correspond à un sex-ratio homme/femme de 0,64. (figure 2)

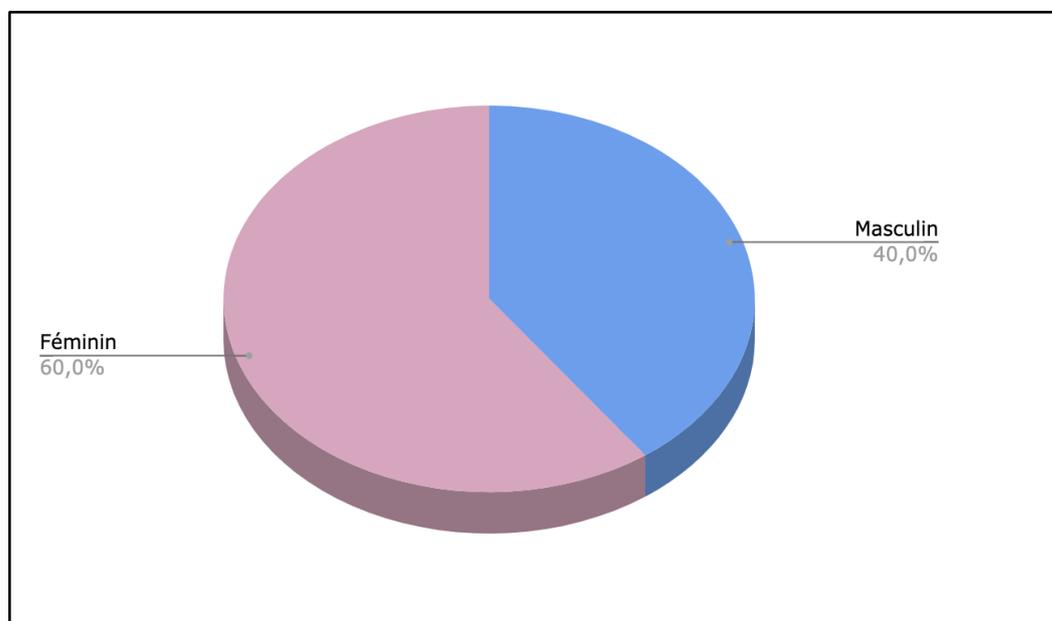


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe.

3. Répartition des patients selon la profession :

La profession était précisée pour les 25 malades suivis dans notre formation, 6 malades soit 25% étaient des agriculteurs, 15 malades soit 62% étaient sans profession, 2 malades étaient fonctionnaires et 2 malades étaient des étudiants.

4. Répartition selon l'origine géographique des malades :

L'origine des malades était précisée pour nos 25 malades. Une prédominance du milieu urbain de 52% par rapport au milieu rural 48%.

On note une prédominance partagée entre Fès et Meknès de 20% chacune.

(Figure 3, Tableau 1)

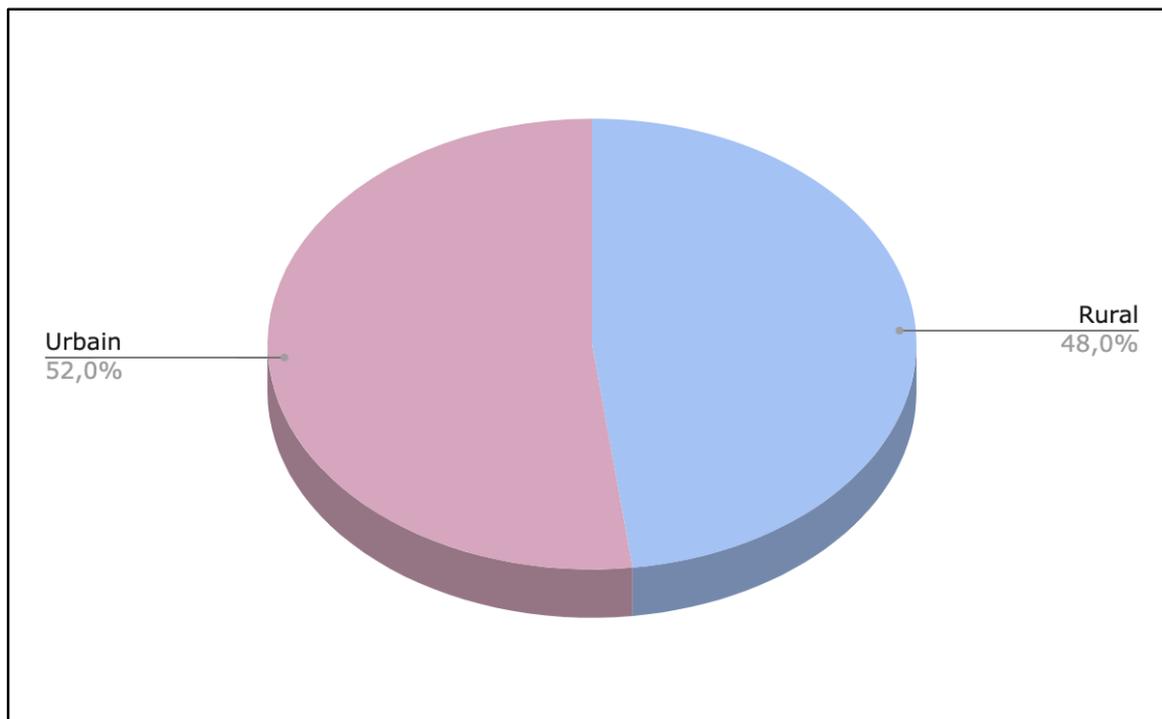


Figure 3: Répartition des patients selon l'origine rurale et urbaine.

Tableau 1: Répartition des patients selon l'origine géographique

Origine géographique	Nombre	Pourcentage %
Meknès	5	20%
Fès	5	20%
Taza - Tahla - Taounate	7	28%
Sefrou	1	4%
Ifrane - Imouzzer	3	12%
Errachidia - Rissani	2	8%
Khénifra	2	8%

5. Répartition selon le niveau socio-économique :

Sur les 25 cas des patients de notre étude, on note 75% de nos patients dont le niveau socio-économique était bas tant que 25% avaient un niveau socio-économique moyen.

6. Répartition annuelle de l'échantillon :

Durant la période de 05 ans, les années 2019 et 2020 ont connu un nombre plus ou moins significatif (28%) de mélanomes avec métastases ganglionnaires diagnostiqués au service de traumatologie orthopédique II par rapport aux autres années. L'année 2021 a marqué une série de points atteignant les 20% , tandis qu'en 2021 on note 16% et un pourcentage de 4% en 2018 et 2023. (figure 4).

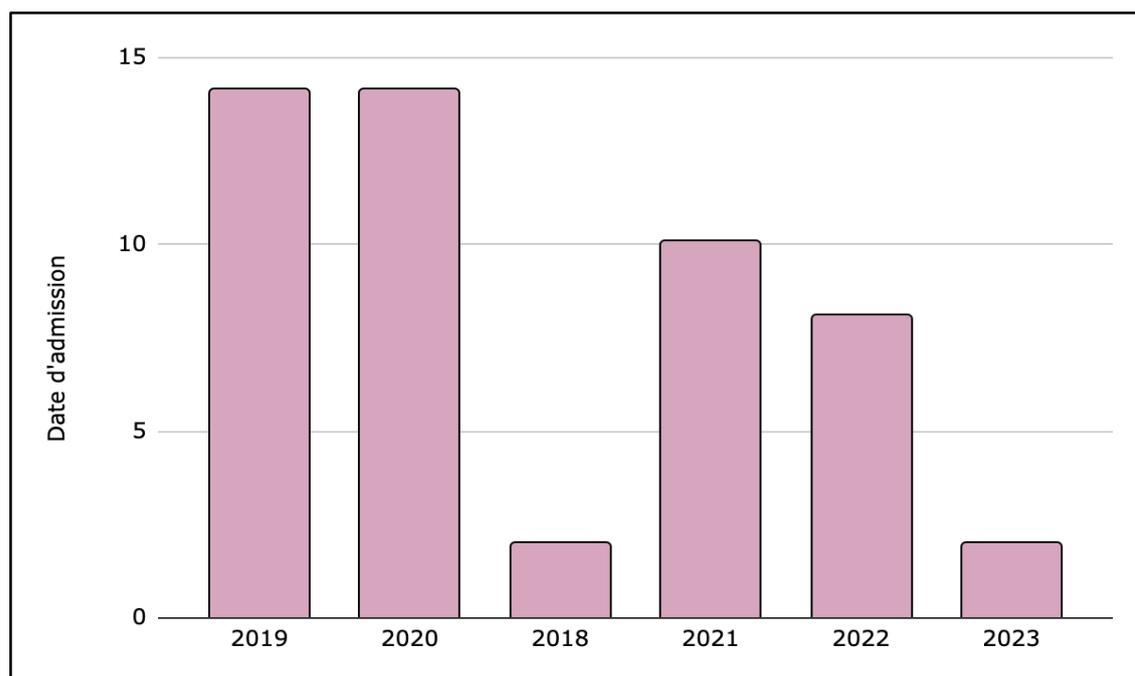


Figure 4: Répartition des patients selon les années.

II. Données anamnestiques :

1. Répartition selon les antécédents médicaux et chirurgicaux :

Concernant les antécédents pathologiques médicaux et chirurgicaux, l'hypertension artérielle HTA a été l'antécédent le plus représenté, retrouvé chez 24 % des patients , puis le diabète chez 12% de la population étudiée.

(Tableau 2).

Tableau 2: Répartition des patients selon les antécédents.

Antécédents pathologiques	Nombre de cas
HTA	6
Diabète	3
Cardiopathie	2
Dysthyroïdie	2
IRA / IRT	2
Pathologie psychiatrique	1
Glaucome	1
Kyste épidermoïde	2
Appendicectomie	1
Cholécystectomie	1
Hernie ombilicale (opérée)	1

2. Répartition selon les habitudes toxiques :

Concernant les habitudes toxiques, le tabagisme chronique est retrouvé chez 4 patients soit 16% du total des patients étudiés , 1 patient a rapporté la consommation d'alcool soit 4% et 1 a rapporté la consommation de drogue soit 4% de la population étudiée .

(Tableau 3).

Tableau 3: Répartition des patients selon les habitudes toxiques.

Habitudes toxiques	Nombre de cas
Tabagisme actif chronique	4
Alcoolisme	1
Drogue	1

L'application de plantes (Magramane) et des huiles au niveau de la tumeur est retrouvée chez 11 patients soit 44% du total.

3. Répartition selon l'exposition solaire et le phototype :

Concernant l'exposition solaire, tous nos patients étaient exposés au soleil durant leur enfance et leur adolescence, de façon chronique ou occasionnelle sans aucune protection solaire notable.

L'exposition était difficilement quantifiable, néanmoins, elle est retrouvée de façon importante chez 70% de nos patients liée à une activité professionnelle exercée en plein air dans la majorité des cas.

Concernant le phototype, le plus représenté dans notre série était le III et ce chez 14 patients (soit 56%), puis le IV chez 10 patients (soit 40%) et enfin le II chez un seul patient (soit 4%).

(Figure 4).

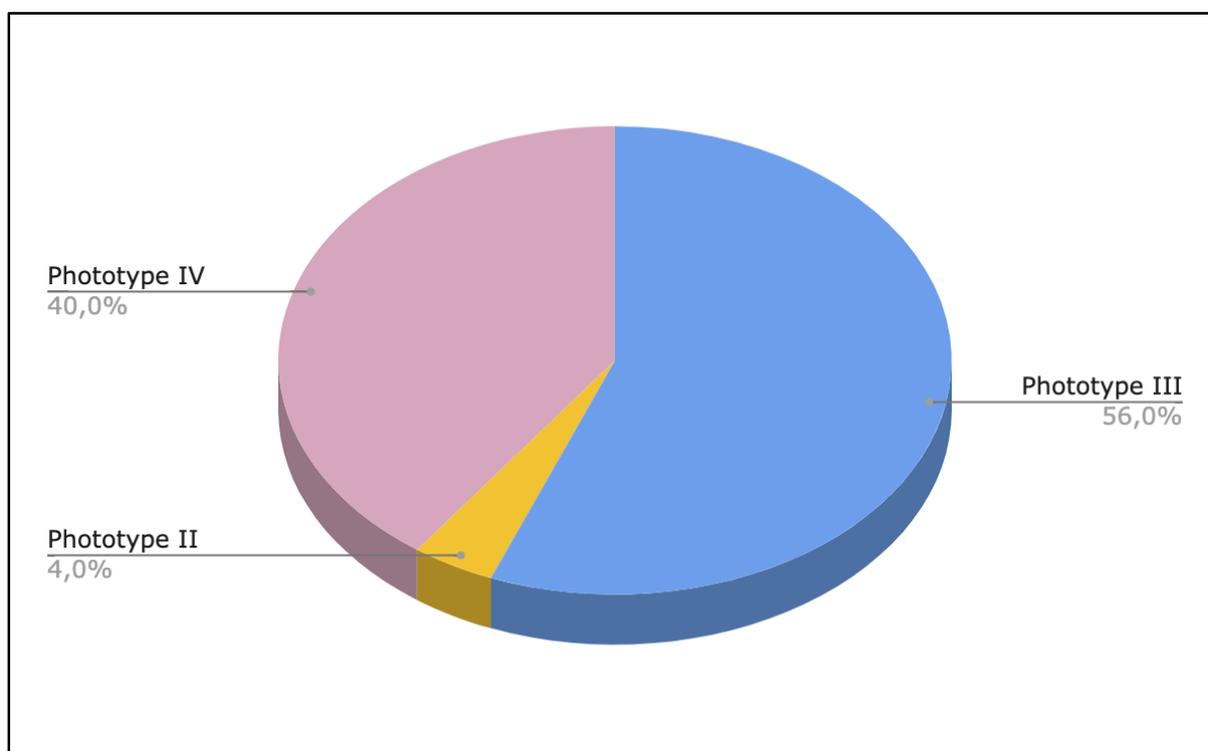


Figure 5: Répartition des patients selon le phototype.

III. Diagnostic clinique

1. Délais de consultation et diagnostic :

Le délai de consultation était très varié chez nos patients allant de 3 mois comme durée minimale jusqu'à 30 ans (naevus congénital) comme durée maximale avec une moyenne de 4 ans et demi.

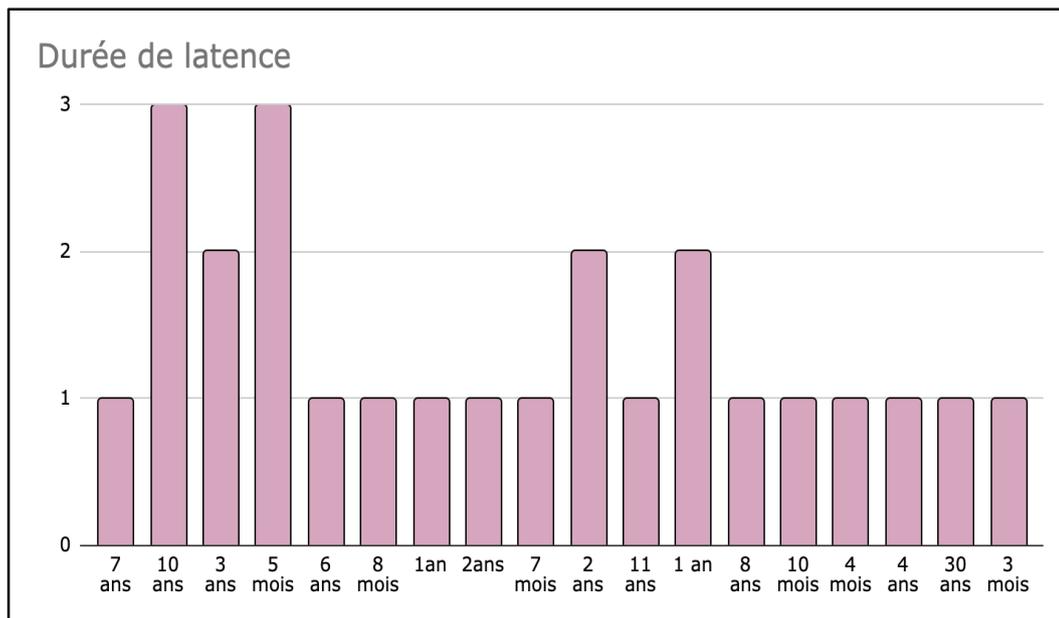


Figure 6: Répartition des patients selon la période de latence.

2. Motif de consultation :

Dans notre étude, l'ulcération de la tumeur était le motif de consultation le plus fréquent retrouvée chez 10 patient soit 40% de la population puis la modification de la taille d'une lésion chronique chez 6 patients soit 24% ainsi que le saignement au contact chez 3 patient (soit 12%), la douleur était retrouvée chez 4 patients (soit 16%) et 2 patients ont consulté au stade de métastase ganglionnaire (soit 8%).

(Figure 7).

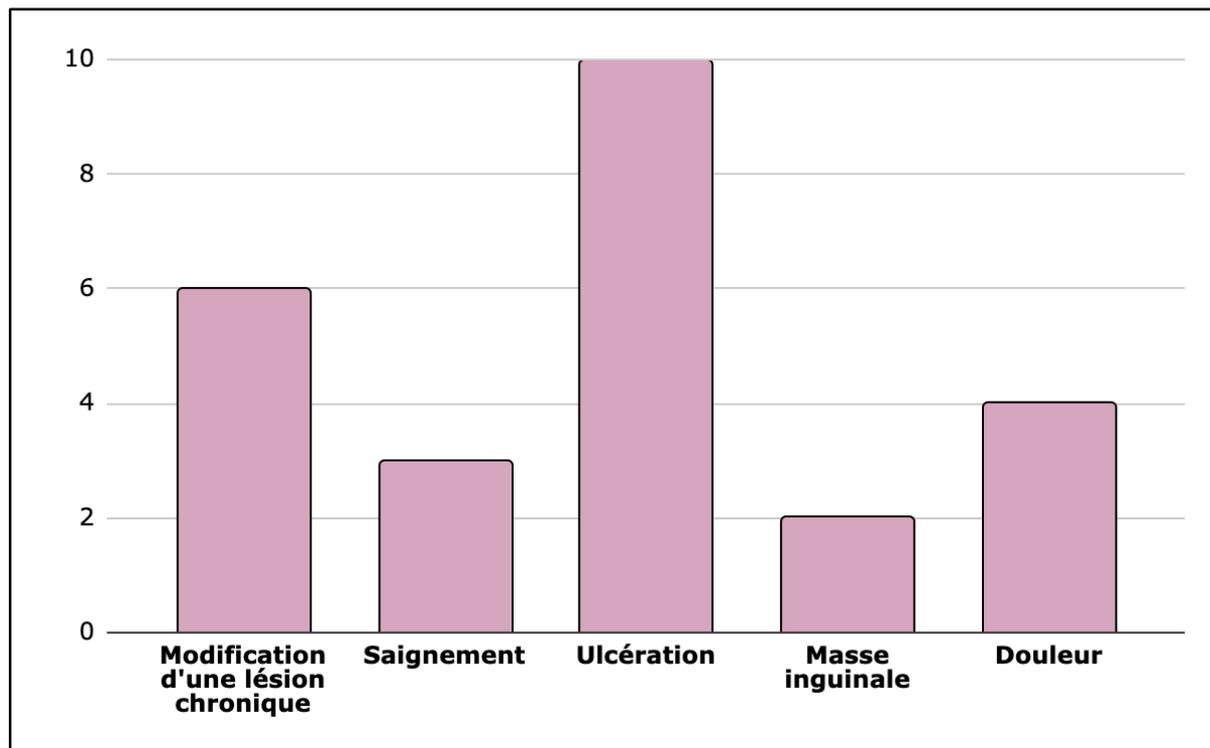


Figure 7: Répartition des patients selon le motif de consultation

3. Examen clinique :

3.1. Caractéristiques de la tumeur :

a. Siège de la tumeur :

Dans notre série, le membre le plus touché a été le membre inférieur (MI) 96% essentiellement le talon ou on note 12 patients soit 48% et la plante du pied 7 patients soit 28%. Comme on note 1 patient chez qui la tumeur siège au niveau des fesses, 1 patient au niveau de la cuisse, 1 patient au niveau de la jambe et 1 patient qui présente un mélanome au niveau de l'orteil et l'ongle.

Au niveau du membre supérieur (MS) on note un seul cas qui présente un mélanome au niveau de la face dorsale de la main soit 4%.

(Figure 8).

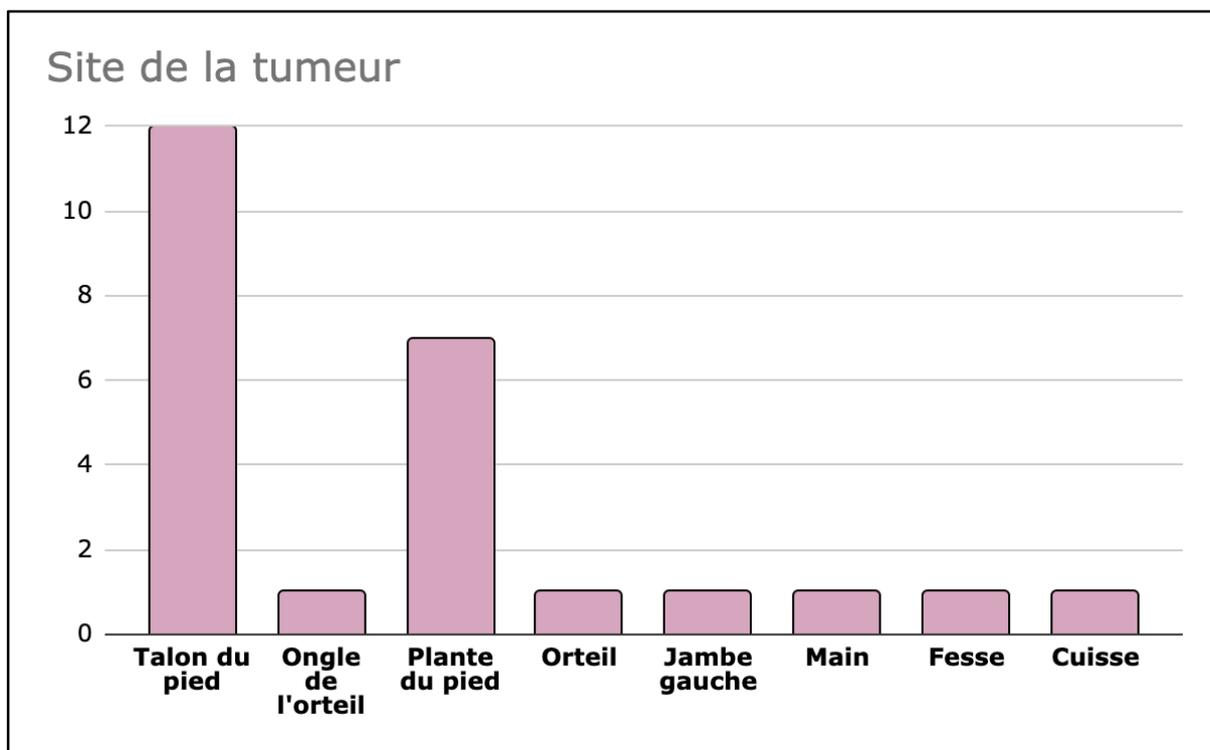


Figure 8: Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

b. Nombre de lésion :

La presque totalité des patients (23 patients) dans l'étude présentaient une lésion unique (92%), et seulement un patient (4%) présentait des lésions multiples et un autre (4%) présentait 2 lésions.

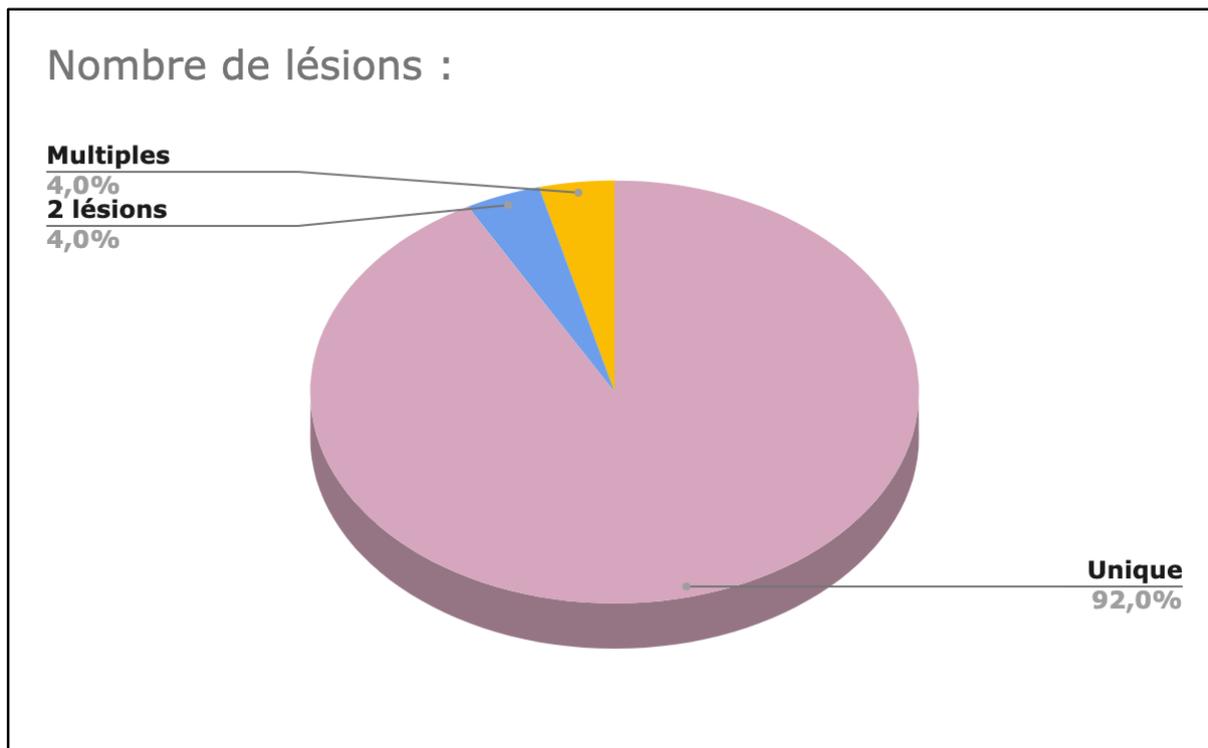


Figure 9: Répartition des patients selon le nombre de lésions

c. Taille tumorale :

Les dimensions de la tumeur, mesurée selon son grand axe était comprise entre 1 cm et 8 cm, avec une moyenne de 4,5 cm.

d. Consistance et mobilité de la tumeur :

Chez tous nos patients, on note une consistance ferme de la tumeur et une fixité par rapport au plan superficielle et profond.

Les bordures de la tumeur étaient irrégulières chez 52% de la population étudiée (13 patients) et régulière chez 48% (12 patients).

e. Aspect macroscopique de la tumeur :

Dans notre série, le mélanome était pigmenté dans 23 cas soit 92% contre 2 cas de mélanome achromique soit 8% des cas (figure 10).

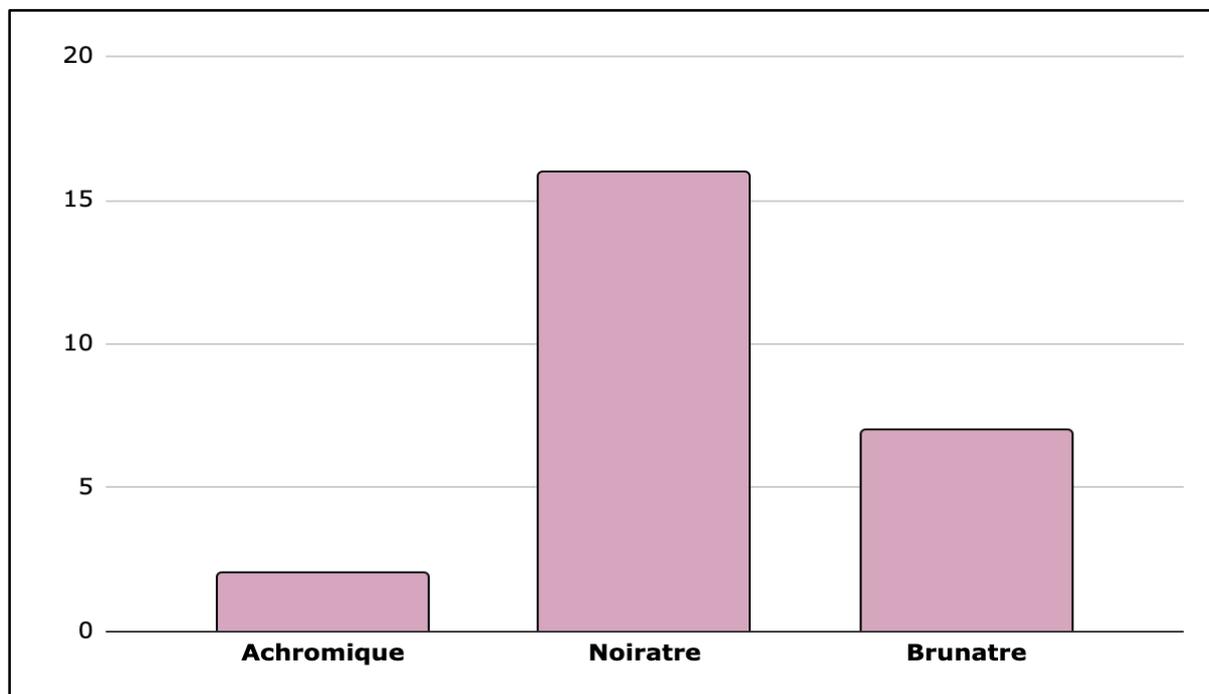


Figure 10: Répartition des patients selon la couleur de la tumeur

L'aspect de la tumeur pigmentée était homogène dans 15 cas soit 60% des cas alors que l'aspect hétérogène de la tumeur était observé dans 8 cas soit 32% des cas (Tableau 4).

Tableau 4: Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur

Aspect de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage %
Homogène	15	60%
Hétérogène	8	32%
Non précisé	2	8%
Total	25	100%

L'ulcération de la tumeur a été retrouvée chez la majorité des patients atteints de mélanome avec métastase ganglionnaire, on note 18 patients qui présentaient une ulcération de la tumeur soit 72% , tandis que 7 patients ne présentaient pas d'ulcération à l'examen clinique soit 28%



Figure 11: mélanome acral au niveau du talon droit [4]



Figure 12: Tumeur pigmentée du talon gauche [5]



Figure 13: Tumeur ulcéro-bourgeonnante pigmentée du talon droit [5]

3.2. Examens des aires ganglionnaires :

a. Délais entre la tumeur et l'apparition des ADP :

Le délai entre la lésion initiale et l'apparition des ADP était très varié chez nos patients allant de 3 mois comme durée minimale jusqu'à 30 ans (naevus congénital) comme durée maximale avec une moyenne de 5 ans.

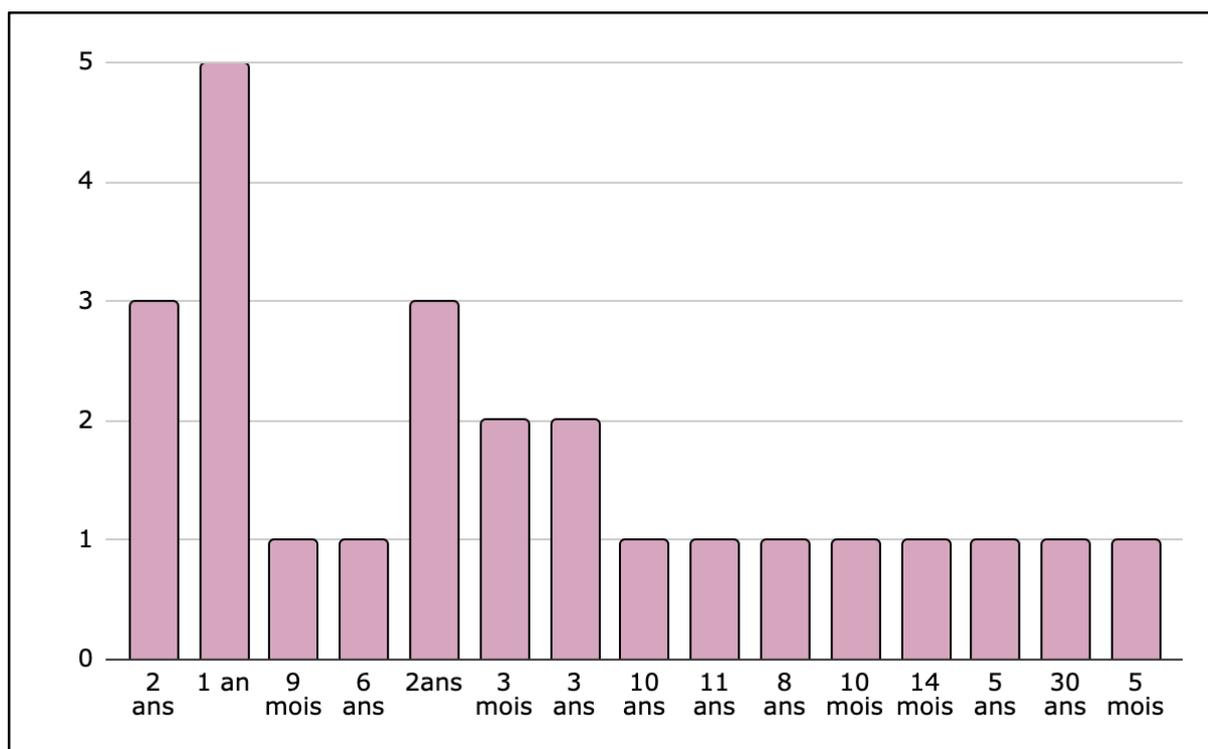


Figure 14: Répartition des patients selon le délai entre la tumeur et l'apparition des ADP

b. Nombre des ADP :

L'examen des aires ganglionnaires chez nos patients a objectivé chez 56% (14 patients) des ADP multiples allant de 3 ADP jusqu'à 10 ADP alors que chez 16% (4 patients) on a trouvé une adénopathie unique.

(figure 11)

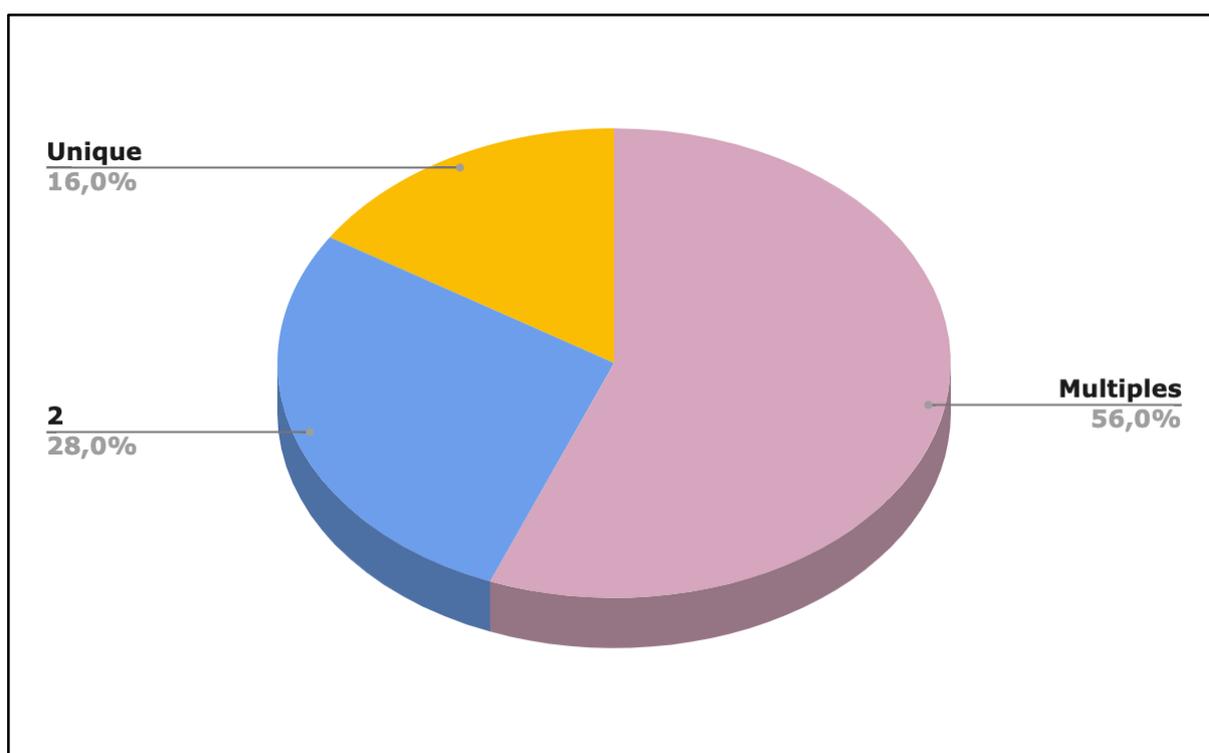


Figure 15: Répartition des patients selon le nombre des ADP

c. Localisation des ADP :

La localisation des adénopathies dans notre série était dominée par le siège inguinale homolatérale de la tumeur qui était retrouvé chez 19 patients soit 76%, des localisations multiples chez un seul patient ont été retrouvés chez 84% des cas.

(tableau 5).

Tableau 5: Répartition des patients selon la localisation des ADP**NB : Un seul patient peut avoir plusieurs localisations.**

<u>Siège d'ADP</u>	<u>Nombre de cas</u>
Inguinale homolatérale	19
Inguinale controlatérale	1
Inguinales bilatérales	1
Poplitée homolatérale	5
Poplitée controlatérale	2
Iliaque homolatérale	3
Axillaire homolatérale	1
Latéro cervicale homolatérale	1

d. Taille des ADP :

La taille des ADP dans notre série était comprise entre 7cm (3 patients) et 1 cm (6 patients) comme le montre la figure suivante :

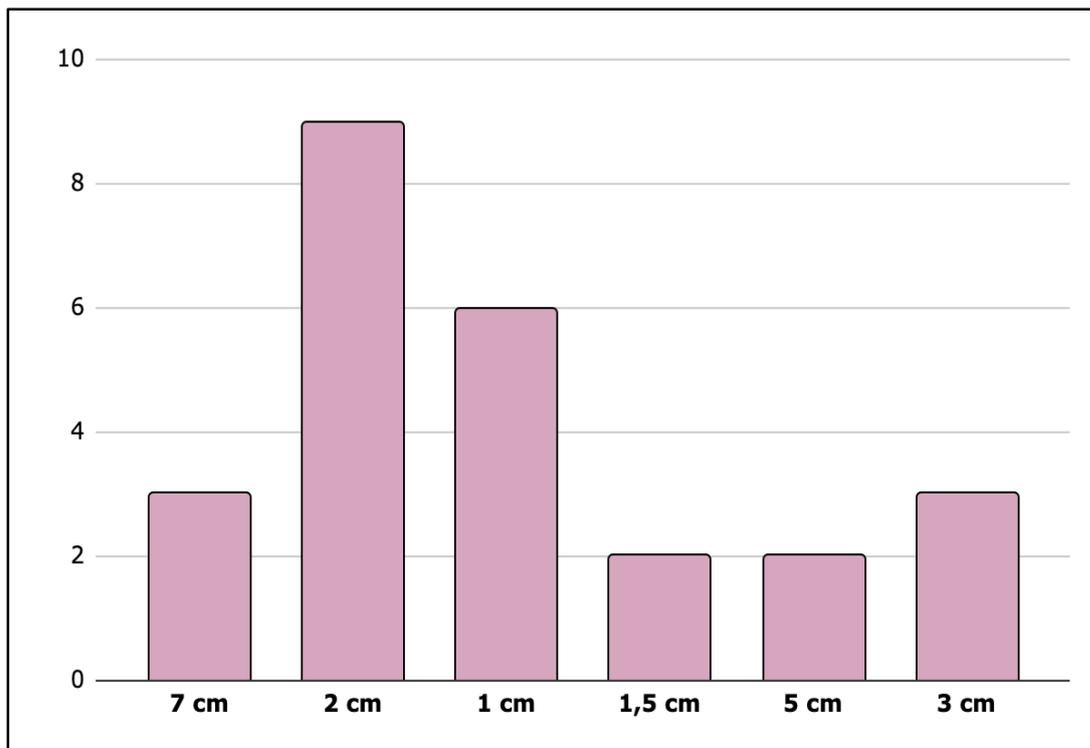


Figure 16: Répartition des patients selon la taille des ADP

e. Signes inflammatoires :

Dans notre étude, un seul patient a présenté des signes inflammatoires en regard des ADP soit 4% du total contre 24 cas sans signes inflammatoires soit 96%.

f. Consistance et mobilité :

L'examen des aires ganglionnaires chez nos patients a objectivé une consistance ferme des adénopathies chez toute la population étudiée.

Les ADP étaient mobiles par rapport au plan superficiel et profond chez 15 patients soit 60%, Fixes par rapport aux 2 plans chez 6 patients soit 24% et mobiles par rapport au plan superficiel et fixe par rapport au plan profond chez 4 patients soit 16%.

3.3. Autres localisations secondaires de la tumeur :

L'examen clinique a permis d'objectiver une hépatomégalie chez 3 de nos patients (soit 12%), une splénomégalie chez 2 patients (soit 8%) et il était sans particularité chez le reste de la population étudiée.

IV. Diagnostic positive :

1. Étude anatomopathologique :

a. Prélèvement biopsique et biopsie exérèse :

La confirmation de diagnostic de mélanome a été faite :

– Chez 19 malades par l'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse de la tumeur primitive ce qui constitue 76% des cas.

– Chez 5 malades par l'étude anatomopathologique de la biopsie simple soit 20% des cas.

– Chez 1 seul malade par l'étude anatomopathologique de la biopsie ganglionnaire ce qui représente 4%.

b. Taille de la tumeur et épaisseur (indice de Breslow et niveau de Clark) :

La taille de la tumeur était comprise entre 12 cm (grand axe) et 2 cm avec une moyenne de taille estimée à 5,34 cm.

- **L'indice de Breslow** était > 4mm chez 21 patients soit 84% de la population,]2mm, 4mm] chez 3 patients soit 12% et]1mm, 2mm] chez un seul patient soit 4% du total. (figures 14, 16)
- **Le niveau de Clark** était IV chez 48% des patients (12 cas) , V chez 40% (10 cas) et III chez 12% soit 3 cas. (figures 15,16)



Figure 17: Répartition des patients selon l'indice de Breslow

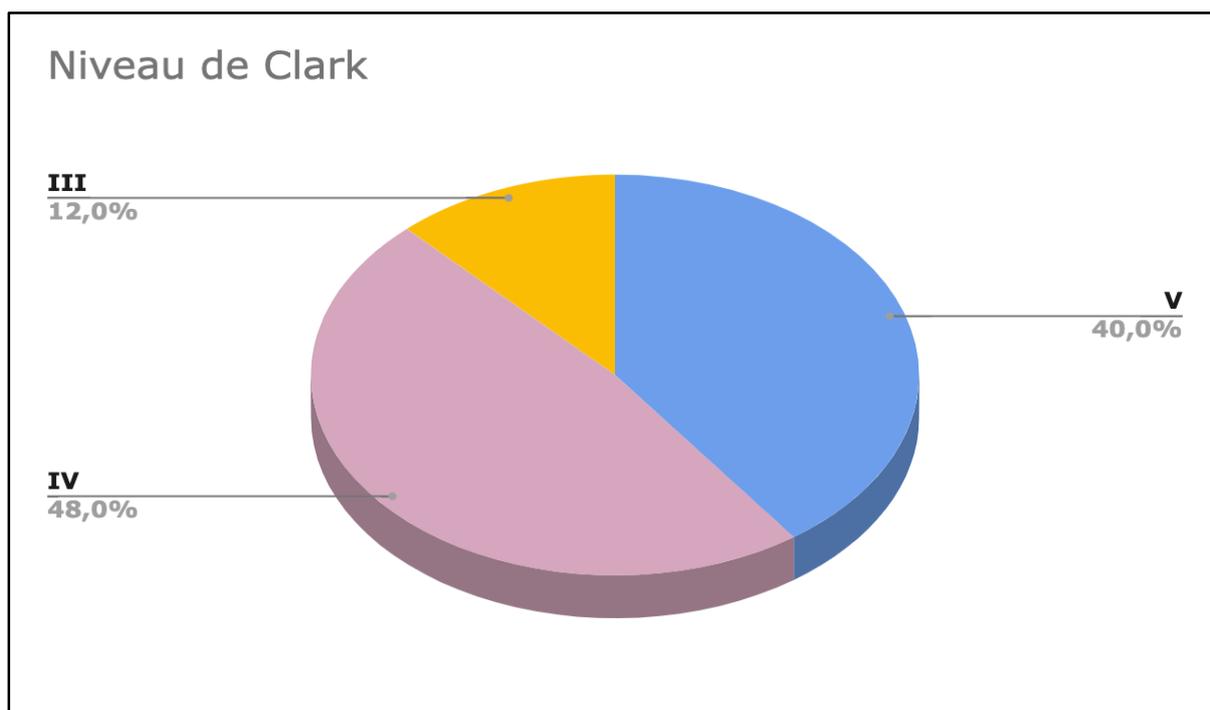


Figure 18: Répartition des patients selon le niveau de Clark

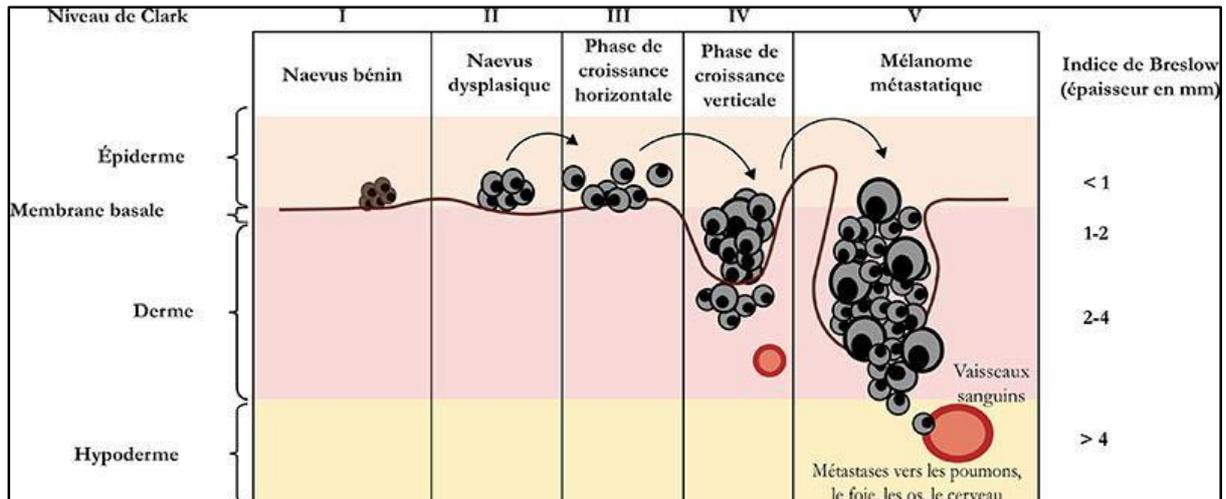


Figure 19: Indice de Breslow et niveau de Clark.[6]

L'indice de Clark est déterminé selon le niveau de pénétration de la tumeur dans les différentes « couches de la peau ». L'indice de Breslow permet de mesurer l'épaisseur de la tumeur et représente le facteur pronostic le plus important en clinique pour estimer le risque métastatique.

c. Type histologique de la tumeur :

Le type histologique le plus fréquent dans notre étude était le mélanome acrolentigineux qui présentait 76% (19 cas), ensuite le mélanome à extension superficielle (SSM) qui présentait 12% (3 cas) et on note 2 cas du mélanome nodulaire soit 8% et 1 seul cas du mélanome Desmoplastique soit 4%. (figure 17)

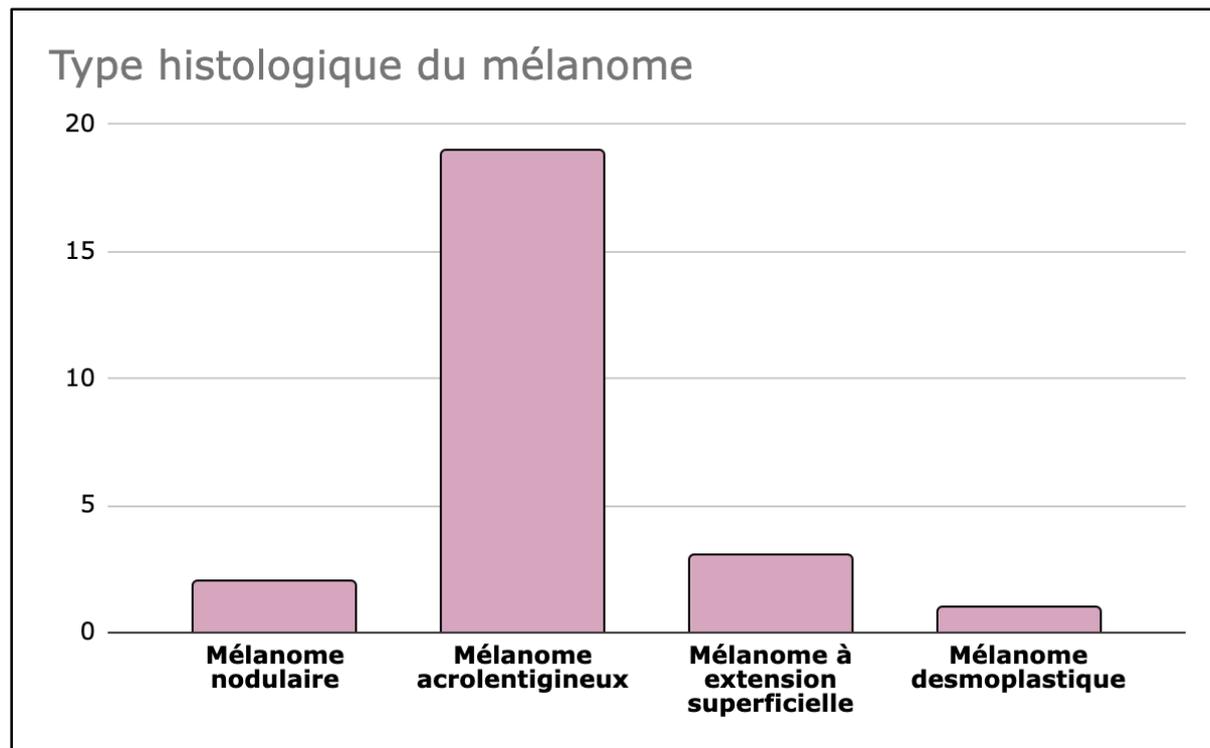


Figure 20: Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur

2. Histopathologie :

a. Nature mélanocytaire :

L'examen histologique a montré la présence de pigment mélanique dans les cellules tumorales dans 24 cas soit 99%. Alors que la confirmation de diagnostic de mélanome a nécessité une étude des marqueurs immunohistochimique (HMB, PS100) pour un seul malade soit 4% des cas.

b. Critères architecturaux et cytologiques :

L'invasion des couches superficielles du stratum malpighien a été notée dans 18 cas soit 72%.

Le polymorphisme cellulaire a été retrouvé dans 20 cas soit 80% de la population étudiée.

La présence d'atypies cellulaire au niveau des cellules tumorales a été notée pour 23 cas soit 92% .

c. Présence de mitoses et ulcérations :

Le nombre de mitoses est en moyenne : 10 mitoses / 10 champs. Il varie de 5 à 24 mitoses / 10 champs.

L'ulcération est présente chez 17 patients soit 68 % des cas contre 8 patients sans ulcérations (32% des cas).

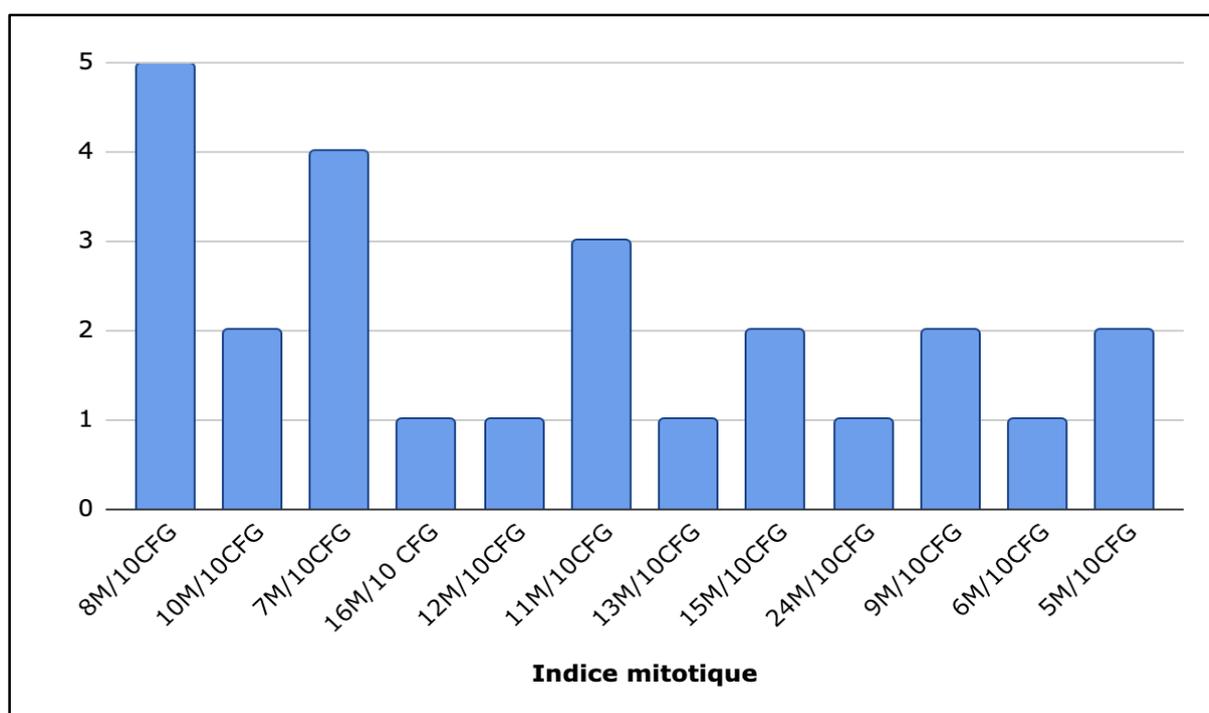


Figure 21: Répartition des patients selon l'indice mitotique.

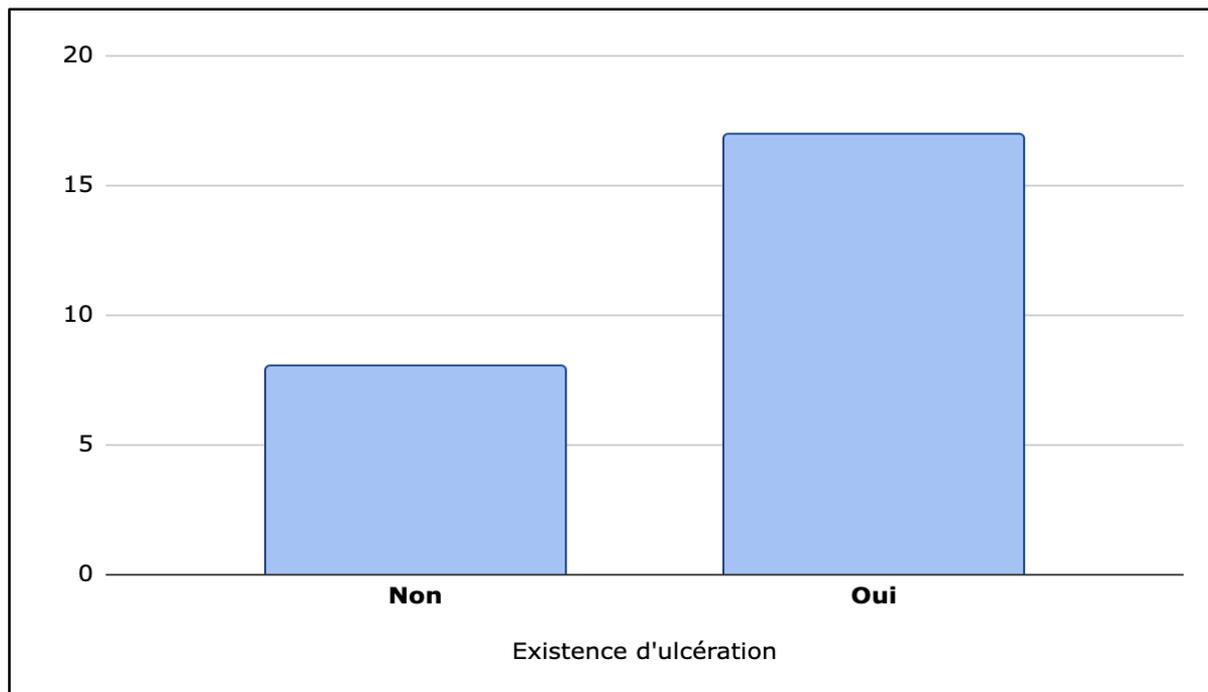


Figure 22: Répartition des patients selon l'existence d'ulcération

3. Étude immunohistochimique :

On note la présence des marqueurs suivants :

- Melan A + chez 9 patients
- HMB45 + chez 13 patients
- Ps 100 + chez 14 patients

Tableau 6: Répartition des patients selon les marqueurs IHC.

Marqueurs IHC	PS 100	HMB45 +	Melan A+	Les 3 marqueurs +	HMB45 + Melan A+	Ps 100+ HMB45 +
Nombre des patients	5	4	2	6	1	2
Pourcentage %	20%	16%	8%	24%	4%	8%

Les résultats d'immunohistochimie n'ont pas été retrouvés chez 5 patients.

V. Bilan d'extension :

Un bilan d'extension local, locorégional et à distance a été fait, clinique et radiologique, initialement au stade de diagnostic, ou au cours de l'évolution à la présentation de l'indication.

Tous nos patients (100 %) en ont bénéficié pour apprécier l'envahissement, juger l'opérabilité, guider le geste chirurgical et l'éventualité de traitement adjuvant.

1. Bilan d'extension locale :

1.1. Radiographie standard du membre :

Une radiographie standard du segment intéressé a été réalisée chez la totalité (100%) des patients de l'étude objectivant des images d'ostéolyse et d'ostéocondensation témoins d'envahissement osseux chez 3 patients soit 12%.

1.2. TDM du membre :

Une TDM du segment intéressé n'a été réalisée chez aucun patients dans notre population étudiée.

1.3. IRM du membre :

Une Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du segment intéressé a été réalisée chez 1 patient (soit 4%) dans le cadre de douleurs chroniques au niveau du site chirurgical en post-opératoire objectivant la lésion nodulaire avec un hypersignal T2 du tendon d'Achille en rapport avec une tendinopathie post-opératoire.

2. Locorégional et à distance :

2.1. Échographie des aires ganglionnaires :

Une échographie des aires ganglionnaires a été réalisée chez tous nos patients (100%).

Des ADP satellites ont été retrouvées chez la totalité des patients 100%, le territoire de drainage ganglionnaire le plus atteint est le territoire inguinal retrouvé chez 20 patients soit 80% des cas, poplité chez 7 patients soit 28% des cas, iliaque chez 3 patients soit 12% , axillaire chez un seul patient soit 4%.

21 patients avaient des ADP multiples avec plusieurs localisations (84% des cas) alors que 4 patients avaient une adénopathie unique (16%).

2.2. TDM thoraco–abdomino–pelvienne :

Une TDM thoraco–abdomino–pelvienne a été réalisée chez tous nos patients soit 100% et a objectivé des métastases ganglionnaires dans l'étage cervical, thoraciques et abdomino–pelvien.

Des métastases pulmonaires ont été retrouvées chez 7 patients soit 28%, hépatiques chez 3 patients (soit 12%), osseuses chez 4 patients (16% des cas) et rénales chez un seul patient (soit 4%).

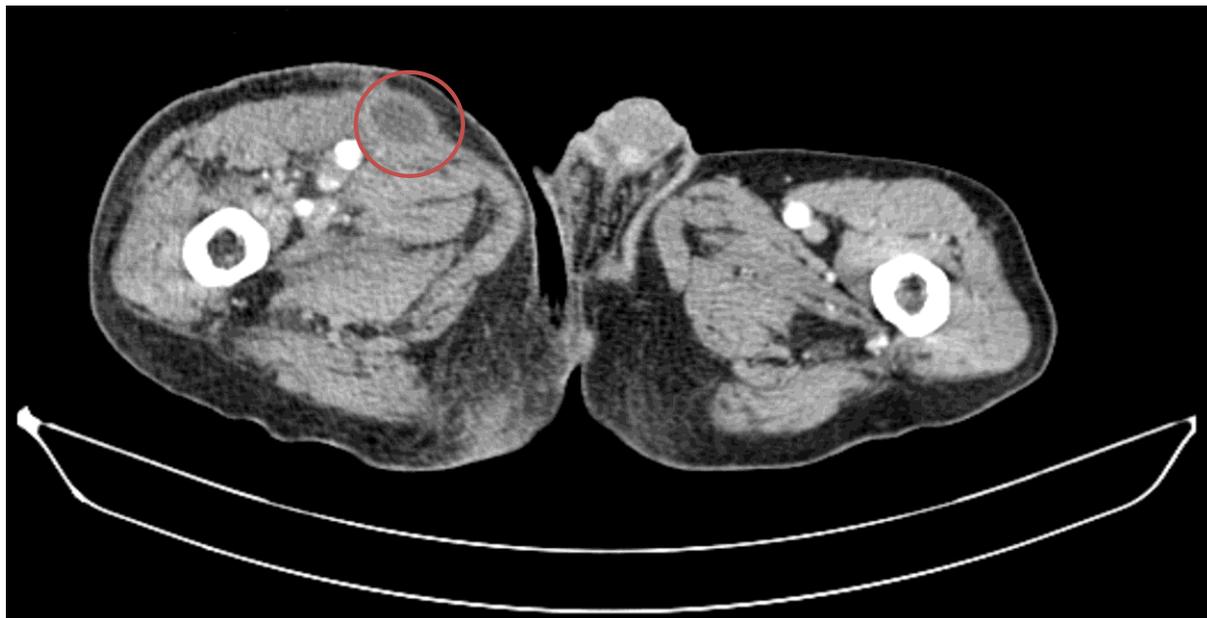


Figure 23: Coupe scanographique axiale passant par la racine des cuisses, après injection de produit de contraste objectivant une adénopathie fémorale droite à centre nécrosé, mesurant 22 x 34 mm

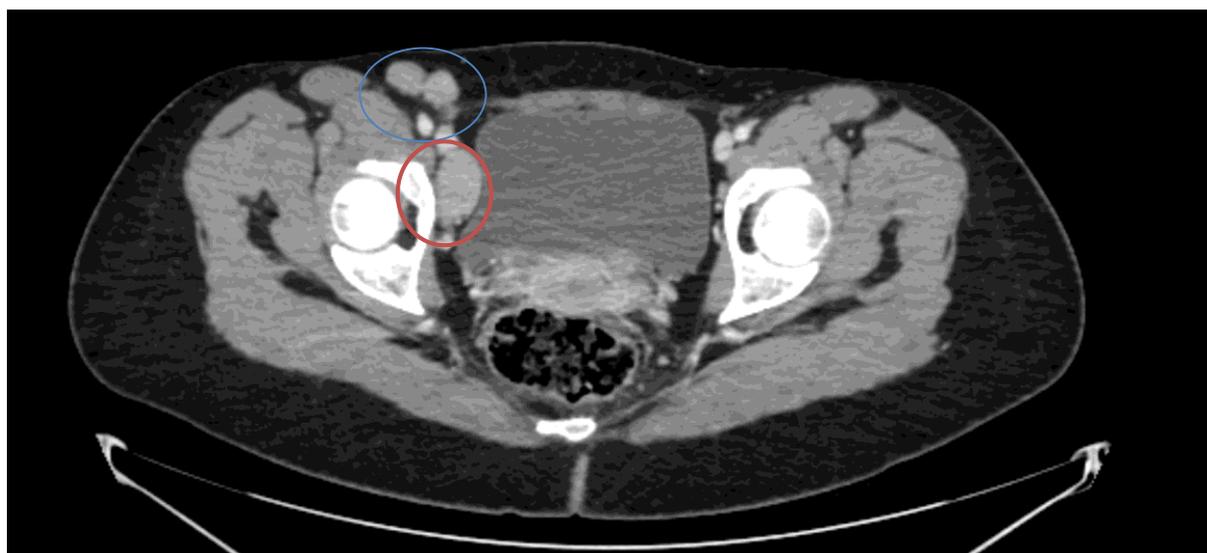


Figure 24: Coupe scanographique axiale passant par l'étage pelvien, objectivant deux adénopathies inguinales droites (cercle bleu), et une adénopathie iliaque externe droite (cercle rouge), rehaussées après contraste, mesurant respectivement 12 x 15 mm, 13 x 14 mm, et 17 x 27 mm

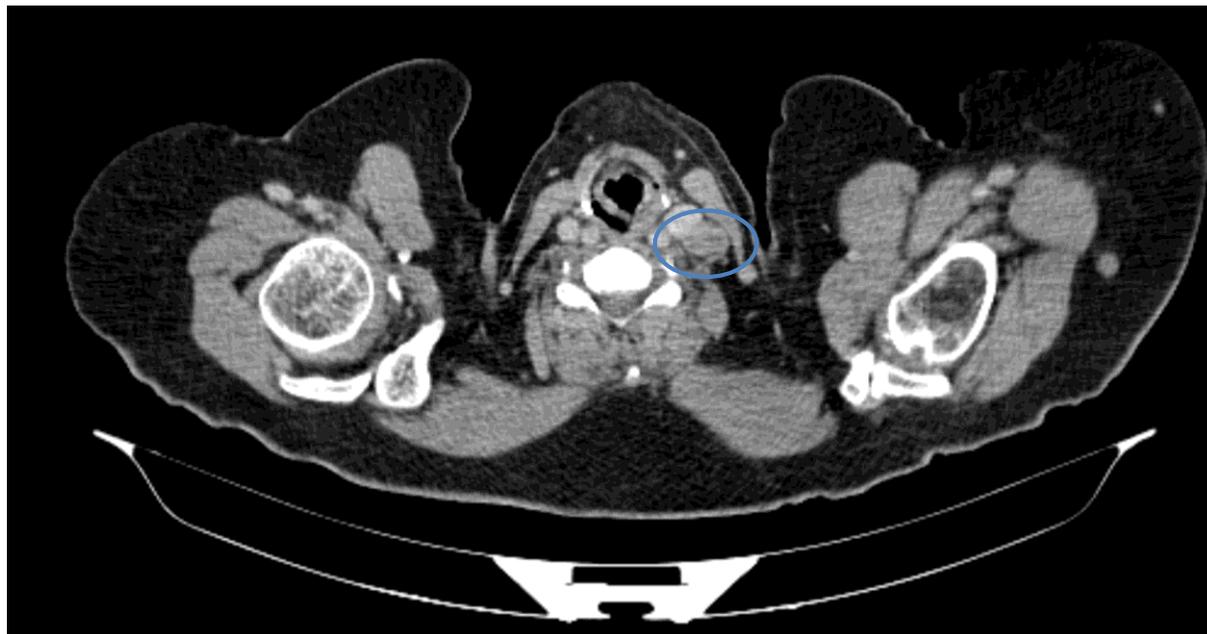


Figure 25: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cervical, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie jugulo-carotidienne moyenne gauche (aire III) rehaussées après contraste, mesurant 15 mm x 17 mm



Figure 26: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie latéro-aortique gauche, mesurant 20 x 23 mm

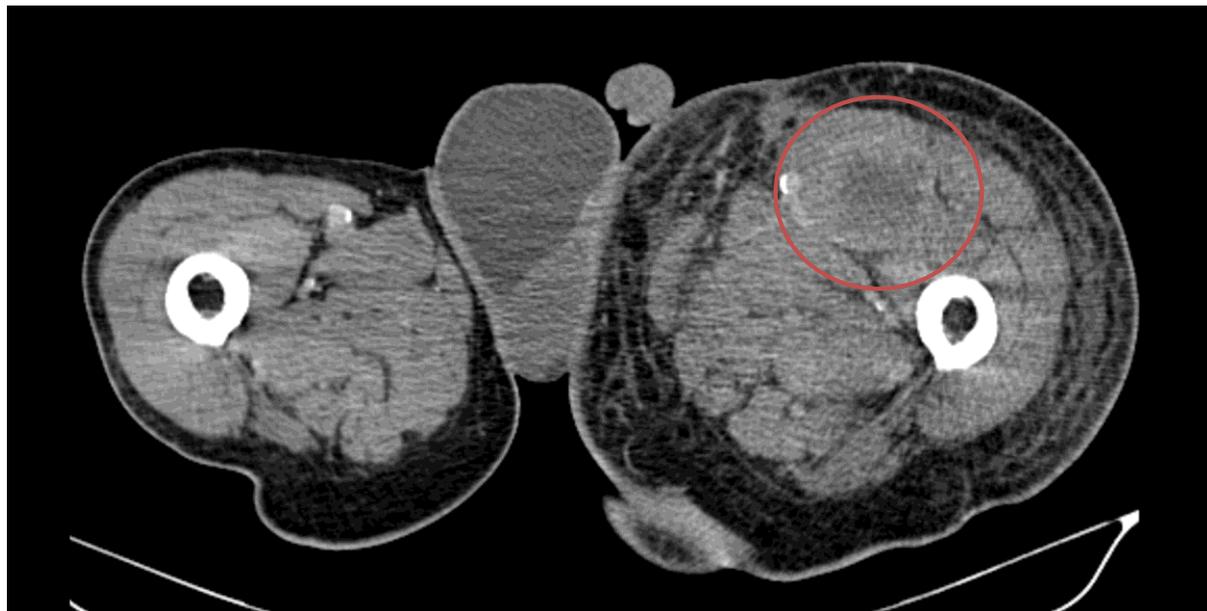


Figure 27: Coupe scanographique axiale passant par les deux cuisses, après injection de produit de contraste, objectivant une adénopathie fémorale superficielle gauche, à centre nécrosé, mesurant 50 x 40 mm

A noter une hydrocèle droite de grande abondance.



Figure 28: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant de multiples nodules sous-cutanés de la paroi abdominale, d'allure secondaire, rehaussées après contraste, mesurant pour le plus grand 19 mm x 15 mm (antérieur).

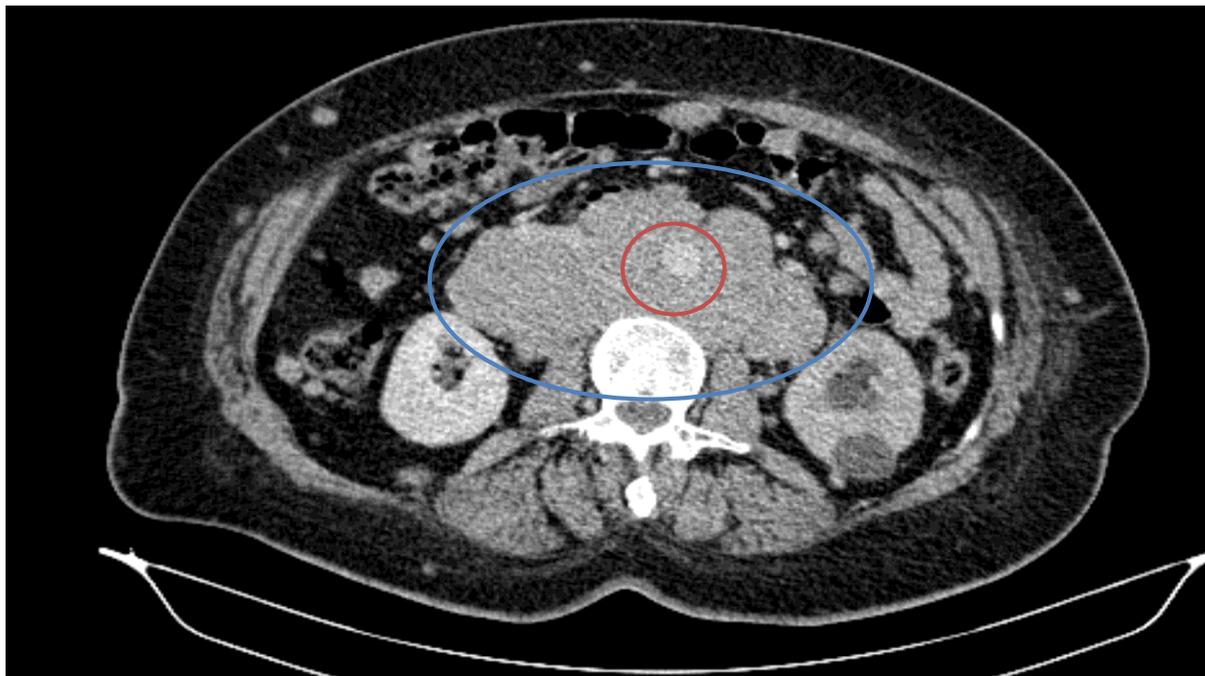


Figure 29: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant un volumineux magma d'adénopathies rétro-péritonéal, rehaussées après contraste, engainant l'aorte (cercle rouge) mesurant 144 mm x 77 mm (antérieur)



Figure 30: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cervical, après injection de produit de contraste, objectivant deux adénopathies spinales droites basses, à centre nécrotique, rehaussées de manière périphérique après contraste, mesurant 11 mm x 13 mm pour la plus grande.

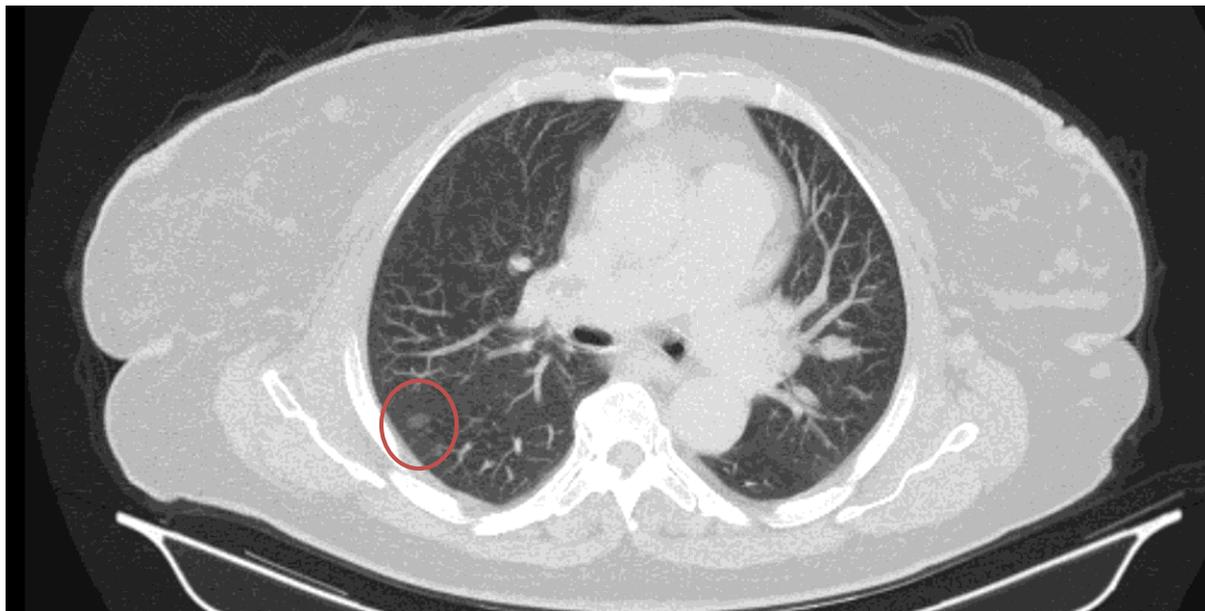


Figure 31: Coupe scanographique axiale passant par l'étage thoracique, après injection de produit de contraste, en fenêtré parenchymateuse pulmonaire, objectivant des nodules parenchymateux pulmonaires LSG et LID (ce dernier est en verre dépoli, cercle rouge) d'allure secondaire.



Figure 32: Coupe scanographique axiale passant par l'étage thoracique, après injection de produit de contraste, en fenêtré parenchymateuse pulmonaire, avec reconstruction type MIP (maximal intensity projection) objectivant de multiples nodules pulmonaires diffus réalisant un aspect en lâcher de ballon, d'allure secondaire.



Figure 33: Coupe scanographique axiale passant par l'étage abdominal, après injection de produit de contraste, objectivant deux lésions hépatiques hypodenses des segments VII et VIII hépatiques, d'allure secondaire.

2.3. TDM cérébrale :

Une TDM cérébrale a été réalisée chez la totalité des patients et a objectivé des métastases cérébrales chez 2 patients (soit 8%).



Figure 34: Coupe scanographique axiale passant par l'étage cérébral, après injection de produit de contraste, objectivant un processus tissulaire intra-axial frontal parasagittal droit, entouré d'une plage hypodense d'œdème, mesurant 23 x 16 mm

2.4. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie a été demandée chez 6 patients et réalisée chez 3 patients dans notre étude (soit 12% des cas).

Objectivant des lésions ostéolytiques lacunaires ne fixant pas le radio biphosphonate en raison de son caractère ostéolytique chez 2 patients.

Des signes scanno-scintigraphiques francs en faveur de localisations osseuses secondaires ont été objectivé chez 2 patients.

2.5. La tomographie par émission de positons (PET scan) :

La tomographie par émission de positons a été demandée chez 8 patients, réalisée chez 3 patients seulement (soit 12 %), non réalisée chez le reste par manque de moyens.

Le Pet-scan était en faveur de foyers hyper-métaboliques actifs ganglionnaires chez 2 patients (iliaques externe, inguinale). Des nodules pulmonaires bilatéraux et hyper métabolique d'origine secondaire ont été retrouvé chez un patient.

2.6. Autres :

Dans notre étude, d'autres moyens d'imagerie ont été demandés afin de compléter et mieux objectiver la lésion métastatique.

Une IRM hépatique a été demandée chez un seul patient (4%) qui présentait des lésions d'allure suspecte sur la TDM, et une IRM cérébrale a été réalisée à titre externe chez 3 patients (12%) afin de compléter les résultats du TDM cérébrale.

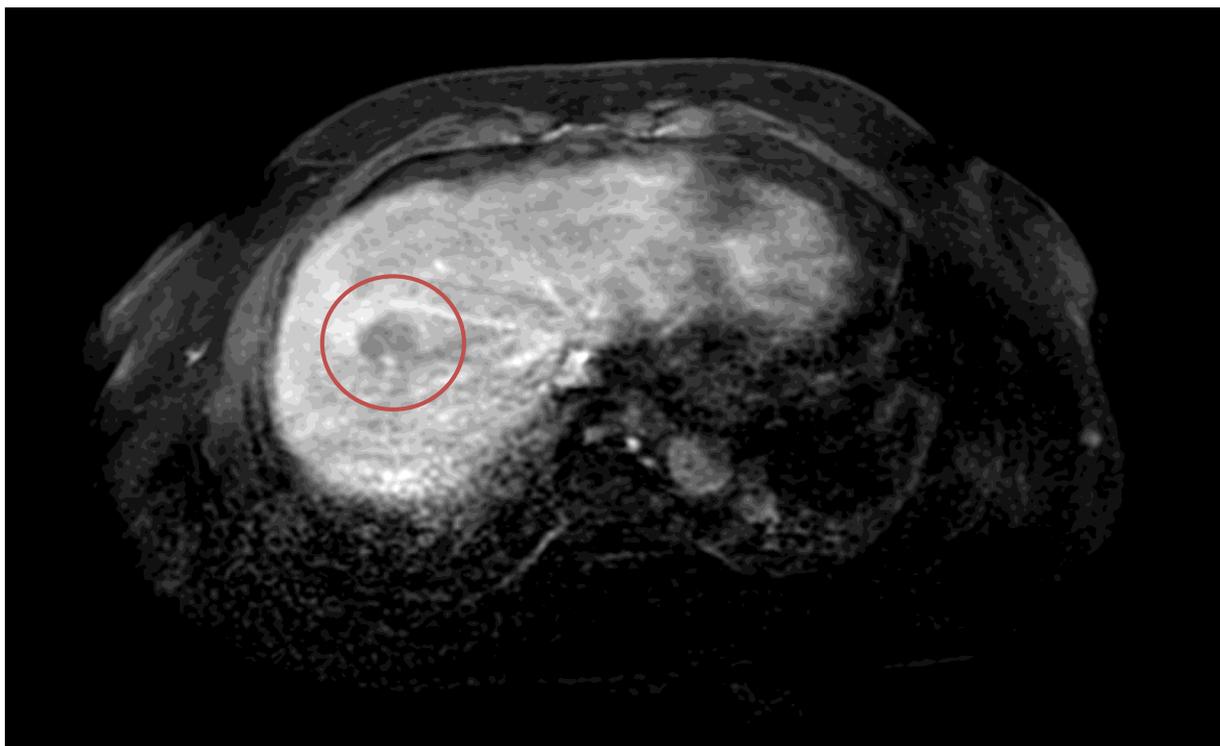


Figure 35: Coupe axiale d'une IRM en séquence LAVA, passant par l'étage abdominal, objectivant une lésion du segment VIII nodulaire hépatique, mesurant 24 x 15 mm, d'allure suspecte.

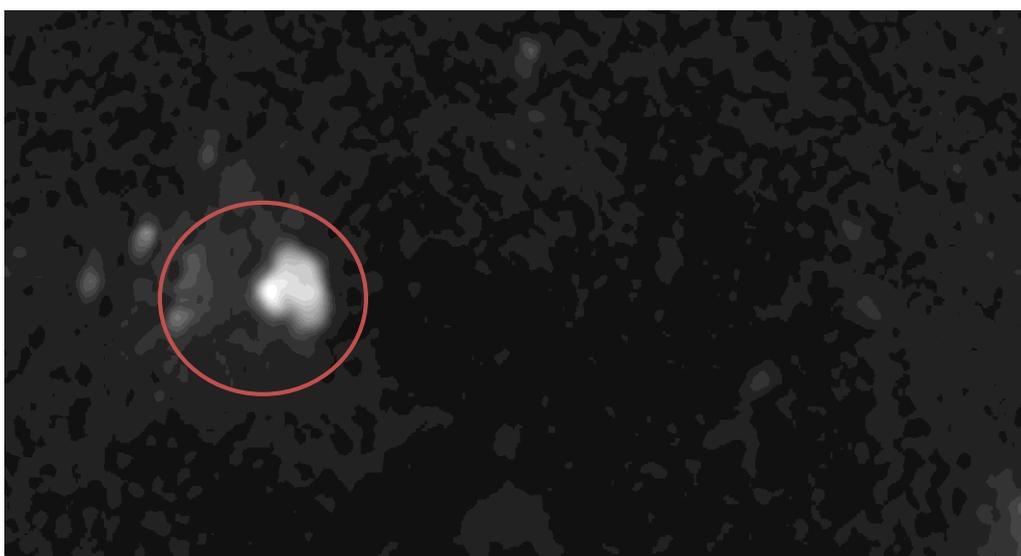


Figure 36: La lésion précédemment décrite du segment VIII hépatique est siège d'une restriction en diffusion, confirmant son caractère secondaire.

VI. Traitement :

1. Phase préopératoire :

Cette phase a consisté à faire une évaluation globale des patients, et à juger l'opérabilité et à les préparer à l'acte chirurgical.

L'évaluation a pris en compte : les comorbidités (risque de décompensations viscérales), le bilan pré-thérapeutique et statut nutritionnel.

La préparation à l'acte chirurgical reposait sur :

-Soins locaux de la lésion.

-Traitement antalgique selon les paliers de la douleur.

-Traitements des tares associées.

-Visite préanesthésique et un bilan per-opératoire comportant : NFS, bilan d'hémostase, bilan rénal, un groupage sanguin ABO-Rh, radiographie thoracique et électrocardiogramme.

2. Chirurgie :

Dans notre étude, tous nos patients ont été traités chirurgicalement, l'acte chirurgical a consisté soit en une exérèse carcinologique de la lésion tumorale ou une amputation du segment atteint suivi d'un curage ganglionnaire.

Dans certaines situations, les patients ont bénéficié de plusieurs gestes chirurgicaux dans le cadre de reprises évolutives ou de complications.

2.1. Exérèse carcinologique de la tumeur :

Le traitement de référence pour nos patients a consisté en une exérèse carcinologique, suivie d'un contrôle anatomopathologique avant toute procédure de reconstruction complexe.

Les marges de sécurité pour l'exérèse variaient de 2 à 3 cm en fonction du stade d'évolution de la tumeur.

Les marges d'exérèse étaient saines chez 19 patients soit 76%.

2.2. Amputation :

L'Amputation trans-métatarsienne d'un seul orteil a été indiquée et réalisée chez 2 patients (8%).

Elle a été réalisée d'emblée chez les 2 patients devant la localisation et la taille de la tumeur et l'envahissement osseux.

(Figure 34)

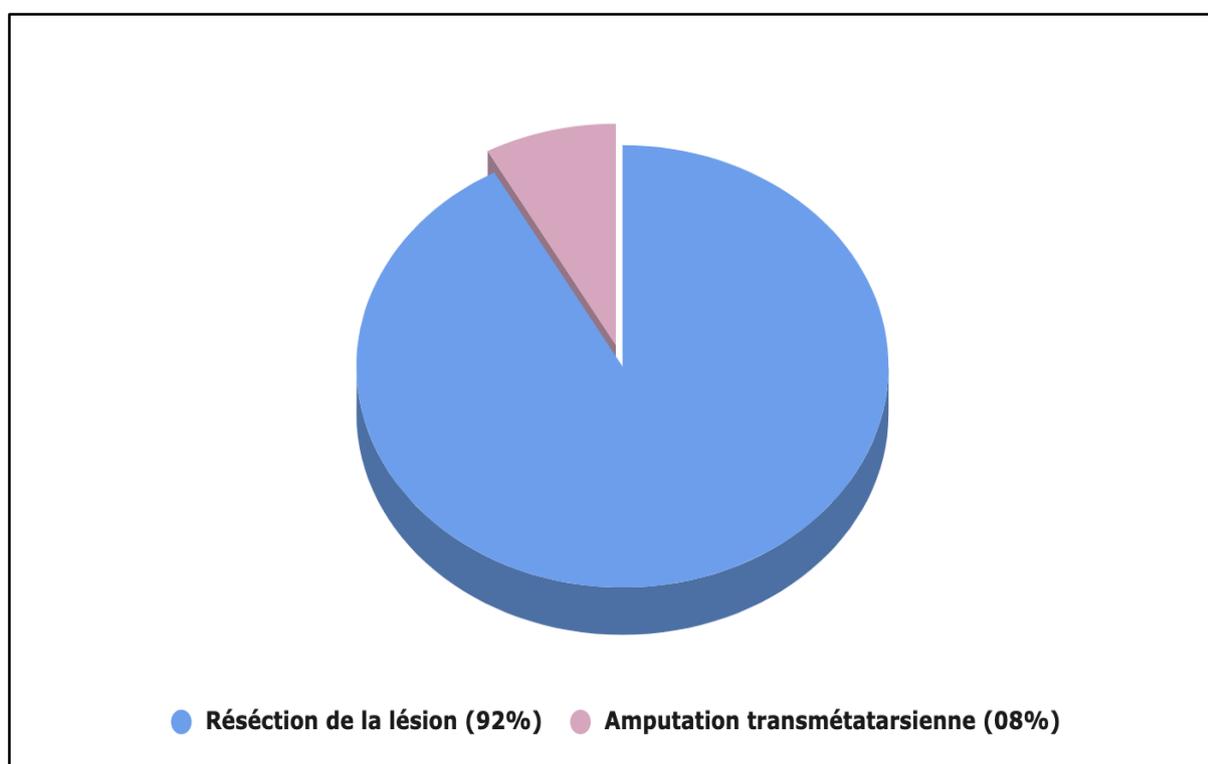


Figure 37: Répartition des patients le type de chirurgie.

2.3. Mode de réparation de la perte de substance :

Nous avons procédé dans notre série à une couverture de la PDS résultant de l'exérèse large de la tumeur chez 9 patients, soit dans 36% des cas.

La couverture de la PDS réalisée étaient des greffes cutanées (autogreffe).

Toutes les couvertures de PDS faites étaient réalisées en différée ; après une cicatrisation dirigée et vérification du caractère carcinologique de l'exérèse.

Une suture directe a été faite chez 6 de nos patients soit 24%.



Figure 38: Mélanome acral bénéficiant d'une exérèse puis couverture par greffe de peau fine. Service Traumatologie B [7]



Figure 39: Mélanome acral au niveau du talon bénéficiant d'une exérèse avec limite saine suivie d'une couverture par lambeau neuro-cutané sural [7]



Figure 40: Exérèse de la tumeur avec des marges de 2cm, avec un curage inguinal droit [8]



Figure 41: A- B : Mélanome acral au niveau plantaire bénéficiant d'une exérèse avec limite saine. Clichés iconographiques du Service de Traumatologie et Orthopédie B4



Figure 42:Tumeur noirâtre ulcéréo-bourgeonnante de 4cm/ 4cm en regard de la tablette unguéale du gros orteil droit [8]



Figure 43:Exérèse de la tumeur (amputation du P3) avec reconstruction par lambeau de redrapage de la peau plantaire. [8]

3. Curage ganglionnaire :

Notre étude inclut les patients qui présentaient des métastases ganglionnaires du mélanome, alors le curage ganglionnaire a été réalisé chez la totalité des cas étudié 100%.

a. Type de curage :

Le curage ganglionnaire est réalisé chez les 25 patients (100 %) :

- 19 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de nécessité (les ganglions lymphatiques sont cliniquement envahis)
- 6 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de principe (ganglions impalpables et/ou avec un indice de Breslow > 4mm)

Le curage ganglionnaire a été inguinale chez 19 patients soit 76%.

b. Données anatomopathologiques et immunohistochimiques :

Le curage ganglionnaire chez les patients dans notre série était en faveur de ganglions métastatiques avec une effraction capsulaire chez 8 patients soit 32% des cas contre 17 patients qui ne présentaient pas d'effraction capsulaire soit 68%.

Tableau 7: Résultats anatomo-pathologiques des curages ganglionnaires en fonction du type histologique.

Curage ganglionnaire	Type histologique	Nombre de ganglions envahis	Effraction capsulaire
Patient 1	Mélanome nodulaire	3N+/3N	Non
Patient 2	Mélanome acrolentigineux	1N+/9N	Non
Patient 3	Mélanome acrolentigineux	2N+/4N	Oui
Patient 4	Mélanome acrolentigineux	1N+/4N	Oui
Patient 5	Mélanome acrolentigineux	1N+/2N	Non
Patient 6	Mélanome acrolentigineux	6N+/6N	Oui
Patient 7	Mélanome acrolentigineux	2N+/3N	Non
Patient 8	Mélanome acrolentigineux	2N+/2N	Non
Patient 9	Mélanome acrolentigineux	2N+/3N	Non
Patient 10	Mélanome acrolentigineux	4N+/4N	Non
Patient 11	Mélanome acrolentigineux	2N+/10N	Non
Patient 12	Mélanome acrolentigineux	3N+/7N	Non
Patient 13	Mélanome à extension	1N+/2N	Non

	superficielle		
Patient 14	Mélanome nodulaire	3N+/6N	Non
Patient 15	Mélanome acrolentigineux	4N+/5N	Oui
Patient 16	Mélanome acrolentigineux	1N+/2N	Non
Patient 17	Mélanome acrolentigineux	2N+/3N	Oui
Patient 18	Mélanome acrolentigineux	2N+/2N	Non
Patient 19	Mélanome acrolentigineux	1N+/4N	Non
Patient 20	Mélanome acrolentigineux	2N+/2N	Oui
Patient 21	Mélanome desmoplastique	2N+/5N	Non
Patient 22	Mélanome à extension superficielle	5N+/6N	Non
Patient 23	Mélanome acrolentigineux	14N+/15N	Oui
Patient 24	Mélanome acrolentigineux	3N+/4N	Non
Patient 25	Mélanome à extension superficielle	3N+/3N	Oui

Pour l'étude immunohistochimique, on note la présence des marqueurs suivants :

- Melan A + chez 9 patients
- HMB45 + chez 13 patients
- Ps 100 + chez 14 patients

4. Radiothérapie :

La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage ganglionnaire positif a été indiquée chez 13 patients soit 52% , dont 80% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe sur l'aire inguinale homolatérale.

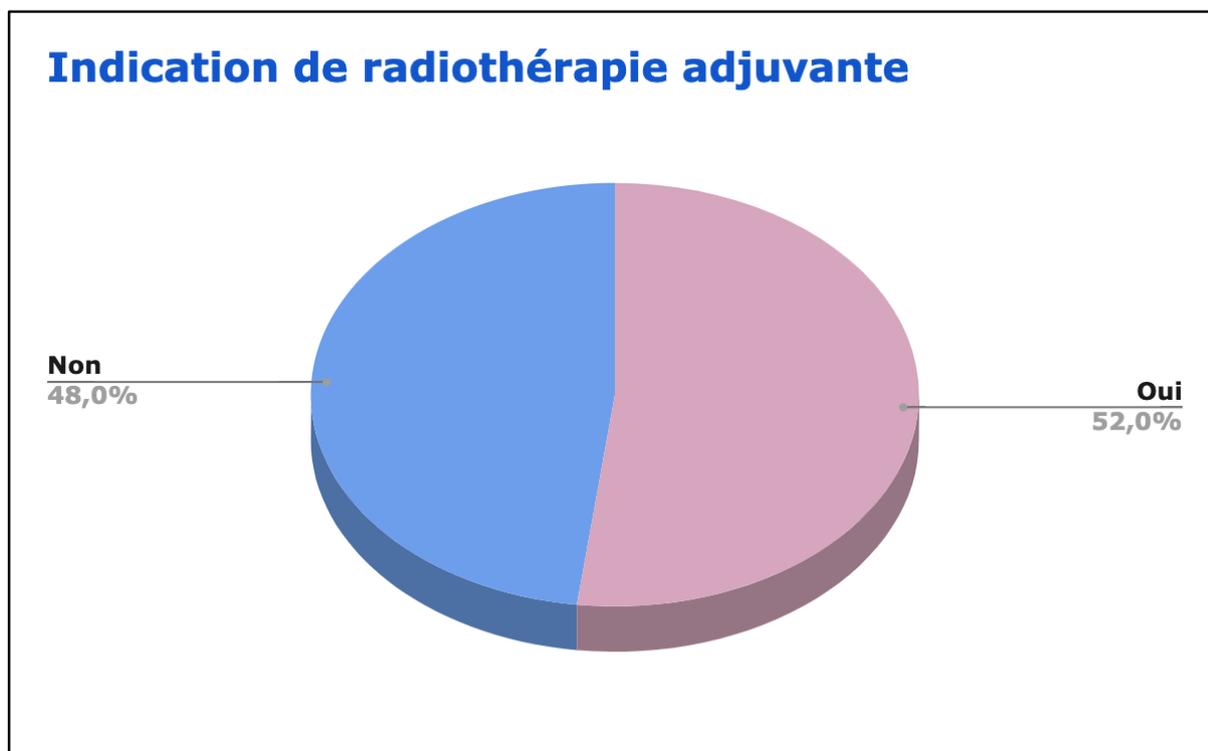


Figure 44: Répartition des patients selon l'indication de la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires.

5. Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été indiquée chez 14 patients (56%) , palliative pour 70% des cas.

Neuf patients ont reçu la Dacarbazine soit 36%.

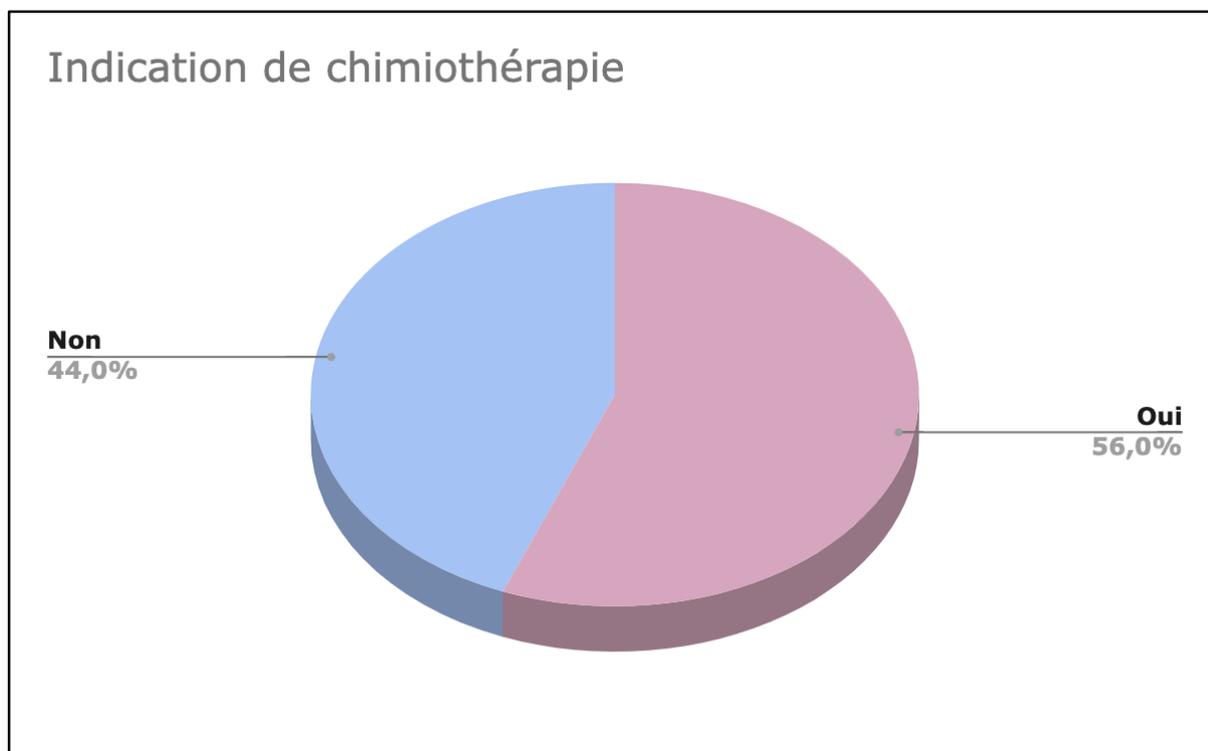


Figure 45: Répartition des patients selon l'indication de chimiothérapie

6. Autres :

L'immunothérapie et la thérapie ciblée n'étaient indiquées chez aucun patient dans notre série.

VII. Résultat et évolution :

1. Résultats post-opératoires :

Les marges d'exérèse étaient saines chez 14 patients soit 56%, limites chez 2 patients soit 8%.

Le taux de récurrences post opératoires (chirurgie d'exérèse + curage ganglionnaire) était 40% (10 patients) , la récurrence était ganglionnaire chez 6 patients (soit 24%) et locale chez 4 patients (soit 16%). Alors que 15 patients n'avaient pas présenté une récurrence après traitement (soit 60%).

La reprise chirurgicale a impliqué une exérèse large chez 3 patients (12%), une abstention chirurgicale chez 7 patients (28%) en raison de l'inopérabilité de leur récurrence, une radio-chimiothérapie a été indiquée.

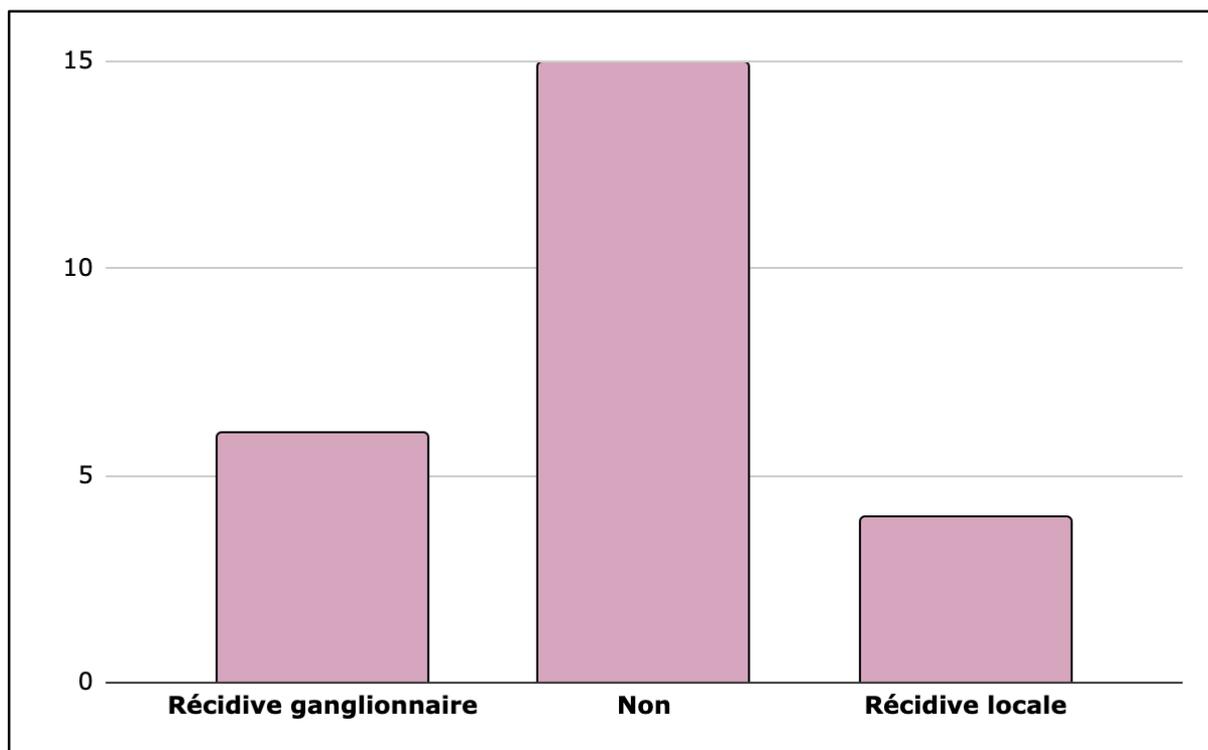


Figure 46: Répartition des patients selon le taux de récurrence.

2. Métastases :

L'évolution a été marquée par la survenue de métastases systémiques chez 9 de nos patients, pulmonaires chez 7 patients soit 28%, cutanées, hépatiques et cérébrale chez 3 patients (12%) et rénale, osseuses chez 2 patients (8%).

Toutes les métastases systémiques dans notre série sont apparues dans un délai de moins de 4 ans et toutes ont été associées à des métastases ganglionnaires.

Tableau 8:répartition des patients selon les métastases systémiques

Métastase	Nombre de cas	Pourcentage %
Pulmonaire	7	28%
Hépatique	3	12%
Cérébrale	3	12%
Osseuse	2	8%
Rénale	2	8%
Cutanée	3	12%

3. Décès :

Dans notre série ,2 décès ont été recensés, 1 cas dans un tableau de métastases systémiques et 1 cas dans un tableau de choc septique.

4. Perdue de vue :

11 patients ont été perdus de vue au cours de leur évolution.

DISCUSSION

I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE DU MELANOME :

1. Définition et Historique du Mélanome :

Mélanome : terme issu du grec « mélas » : noir et « oma »: tumeur .[9]

C'est une prolifération néoplasique maligne développée à partir des cellules mélanocytaires (d'origine neuro ectodermique) de la peau et plus rarement des muqueuses, notamment digestives, mais avec un pronostic plus réservé. Le plus souvent de novo et rarement sur un naevus préexistant. Le terme naevus, désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau. Sa localisation acrale, au niveau palmo-plantaire et péri-unguéale représente 3 à 15 % de toutes les localisations cutanées de cette tumeur [9].

Au Maroc, cette localisation représente la forme la plus fréquente, avec une atteinte principalement plantaire, touchant 56,8 % des mélanomes cutanés recensés [10] Ces tumeurs mélanocytaires doivent être distinguées des mélanoses circonscrites, qui se manifestent par de simples pigmentations dues à une hyperactivité des mélanocytes, telles que les taches café au lait ou les éphélides observées chez les personnes rousses. Le mélanome est une tumeur rare, mais son incidence connaît une forte augmentation, notamment chez les populations à peau claire, en particulier entre 30 et 50 ans. Alexandre Soljenitsyne (1918–2008), prix Nobel de littérature, a qualifié le mélanome de "reine des tumeurs malignes" dans son ouvrage *Le Pavillon des cancéreux*, où il partage son expérience personnelle.

[11] [12]

Cependant, l'histoire du mélanome reste relativement récente. Était-il moins courant autrefois, à une époque où l'espérance de vie était plus courte et où les habitudes d'exposition et de protection solaire différaient ? [13]

L'histoire du mélanome est relativement récente, remontant à seulement deux siècles. Son identification en tant qu'entité pathologique a été réalisée par Laennec en 1813, qui l'avait désigné sous le nom de « mélanose ». Les contributions des médecins français ont été fondamentales, tout comme celles d'Anglais tels que Robert Carswell, qui a introduit le terme « melanoma » en 1838. Dès la fin du XIXe siècle, les principales connaissances sur la maladie ainsi que les règles de traitement étaient déjà bien établies et appliquées. Le XXe siècle a ensuite permis de raffiner ces acquis grâce à des avancées dans les domaines histologique, cytologique et génétique, notamment grâce aux travaux de Dubreuilh, Clark et Breslow.

2. Les premières descriptions de tumeurs noires :

Les observations de tumeurs noires semblent curieusement rares avant le XXe siècle.

Les momies Incas : La plus ancienne mise en évidence de mélanome a été faite dans les années 1960 sur des squelettes de momies précolombiennes, atteintes de métastases diffuses, datées d'environ 2400 ans. Elles provenaient de Chancay (7 momies) et Chongos (2 momies) au Pérou. [14]

On a observé des atteintes osseuses métastatiques, sous forme de lyse, surtout sur le crâne et les extrémités. Sur la peau des momies ont été observées des masses mélaniques arrondies. [14]

Hippocrate et Rufus d'Éphèse Le père de la médecine est cité à plusieurs reprises comme ayant évoqué la possibilité de tumeur noire [15]; mais la recherche dans ses œuvres complètes n'a pas abouti. [11]

A la période classique : Plusieurs auteurs dont Nathaniel Highmore en 1651, Théophile Bonet en 1679, Henrici et Nothnagel en 1757 auraient également évoqué la tumeur noire. Les recherches n'ont pas abouti à ce jour.

Le cas célèbre de John Hunter : Le célèbre chirurgien écossais John Hunt (1728—1793) est connu pour avoir opéré en 1787 un jeune homme de 35 ans porteur d'adénopathies métastatiques ganglionnaires sous-maxillaires. Il s'interroge sur la lésion qu'il nomme « excroissance fongueuse cancéreuse ». En 1968, une étude microscopique de la pièce a été faite confirmant sa nature mélanique et montrant sa nature secondaire. [16] [17]

3. Identification de la mélanose :

René Laennec (1781 - 1926) : Gloire de la médecine française, inventeur de l'auscultation avec son stéthoscope, fait une présentation devant la faculté de médecine de Paris en 1806 intitulée. Sur les mélanoses (sic). [18] Elle est publiée en 1812 [19]. Laennec individualise la maladie comme une entité pathologique à part entière ; il propose alors l'appellation «mélanose» pour désigner cette tumeur noire, à partir du grec melas : noir. Il décrit des métastases médiastinales [11].

Guillaume Dupuytren (1777—1835) : Grand anatomiste et chirurgien, est à l'origine de l'appellation « cancer noir ».

Jean-Louis Alibert (1768—1837) : Il illustre en 1817 dans la Nosologie naturelle le mélanome sous deux appellations : le cancer anthracine et le cancer mélané. [11]

William Norris (1792—1877) : Médecin anglais, il publie le premier cas de mélanome avec métastases abdominales, pulmonaires, cardiaques et cérébrales ;

mais il parle de «Fongoïd disease». Après de nombreuses années d'observations, il fait le point à partir de 8 cas et conclut que :

- Il y a une relation entre les mélanomes et les nævus ;
- La maladie est plus commune dans les lieux industriels que ruraux ;
- Les patients atteints sont le plus souvent des blonds au teint clair ;

Il fait le lien entre mélanome et hérédité

- Un traumatisme peut accélérer la croissance tumorale ;
- Le meilleur traitement est une exérèse précoce et large de la tumeur initiale, avec une marge de tissu sain.

Il signale le cas d'une famille où plusieurs membres sont porteurs de nævus multiples et où certains ont présenté un mélanome métastatique.[20] Cliniquement, il précise la possibilité d'une lésion achromique.[11]

Thomas Fawcington (1795—1843) : En 1826, il publie 'A case of melanosis, with general observations on the pathology of the interesting disease' dans lequel il décrit un mélanome oculaire chez un homme de 30 ans ayant reçu un souffle dans cet œil . En l'absence d'indications thérapeutiques, il ne propose qu'un traitement palliatif. [21]

4. Introduction de l'appellation mélanome :

Robert Carswell (1793—1857) : Il est retenu comme l'inventeur du terme "melanoma" en 1838. [22] Son œuvre maîtresse est le *Pathological Anatomy. Illustrations of the elementary forms of disease*, publié en 1838. [23]

Il classe les mélanomes en deux groupes : les vraies mélanoses et les fausses mélanoses (des poumons). Les quatre aspects des vraies mélanoses sont les punctiformes, les formes tuberculeuses, les stratiformes et les formes liquides.

5. Seconde moitié du XXe siècle : rôle du soleil et apport de l'histologie

Robert Degos (1904—1987) : Le rôle du traumatisme des nævus, ou de leur exérèse, est considéré comme à l'origine de la transformation maligne. La mise à jour de 1960 ne cite que les nævo-carcinomes et recommande l'électrocoagulation, associée ou non à la radiothérapie. [24] Le terme de mélanome malin devient courant à partir de la mise à jour de 1975 ; toute biopsie est formellement proscrite.

Wallace Clark (1924—1997) : L'américain donne en 1960 une échelle de classification, dans un but pronostique, basée sur l'examen histologique. [25] Ce système, appelé les niveaux de Clark, est basé sur l'extension de l'invasion en cinq niveaux dans la peau et le tissu sous-cutané. Le pronostic est directement corrélé à la profondeur de l'atteinte. Ainsi, le taux de guérison à cinq ans est supérieur à 99 % lorsque le mélanome est de stade Clark I (mélanome in situ), mais tombe à 55 % pour un niveau V.

Alexander Breslow (1928—1980) : L'Américain observe en 1970 que le pronostic du mélanome cutané est en fonction à la fois de la taille de la tumeur et du niveau d'invasion [26] ; l'épaisseur de la tumeur étant la plus significative des mesures. L'indice de Breslow correspond à la hauteur verticale totale du mélanome. Ce travail pionnier de Clark et Breslow est toujours d'actualité. De nouvelles thérapeutiques apparaissent : après les échecs de la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie est proposée à partir des années 1970, notamment la BCG thérapie avec l'américain Donald L. Morton [27].

Elle connaîtra son heure de gloire avant de disparaître provisoirement

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE :

A. Histologie de la peau :

1. Définition :

La peau est une interface entre l'organisme et l'environnement extérieur dont elle nous sépare et nous protège. C'est un organe complexe qui enveloppe la surface du corps et se continue par une muqueuse au niveau des orifices naturels.

On évalue son poids à 4 Kg environ chez l'adulte, soit près de 6% du poids total, elle représente une surface de 2 m², son épaisseur est de 2 mm en moyenne (de 1 mm au niveau des paupières, à 4 mm au niveau des paumes et plantes)

Sur le plan structural elle est constituée de trois tissus superposés : l'épiderme (le plus externe), le derme (tissu intermédiaire) et l'hypoderme (le plus profond) et diverses formations lui sont annexées : follicules pilosébacés, glandes sudoripares, glandes mammaires, ongles et muscles peauciers ainsi que des fibres et corpuscules nerveux sensitifs assurent la sensibilité de la peau, des vaisseaux la nourrissent. [28]

Rôle de la peau : [29]

Ils sont multiples et essentiels :

- **Rôle de barrière** : physique, biologique et immunitaire contre les agressions mécaniques, chimiques, thermiques, les irradiations ainsi que les infections

- **Rôle d'échanges** : comme l'absorption cutanée de certains médicaments ou l'évacuation du CO₂ du métabolisme cellulaire.

- **Rôle sensoriel** : organe des relations interhumaines, sens du toucher

- **Rôle métabolique** : synthèse de la vitamine D.

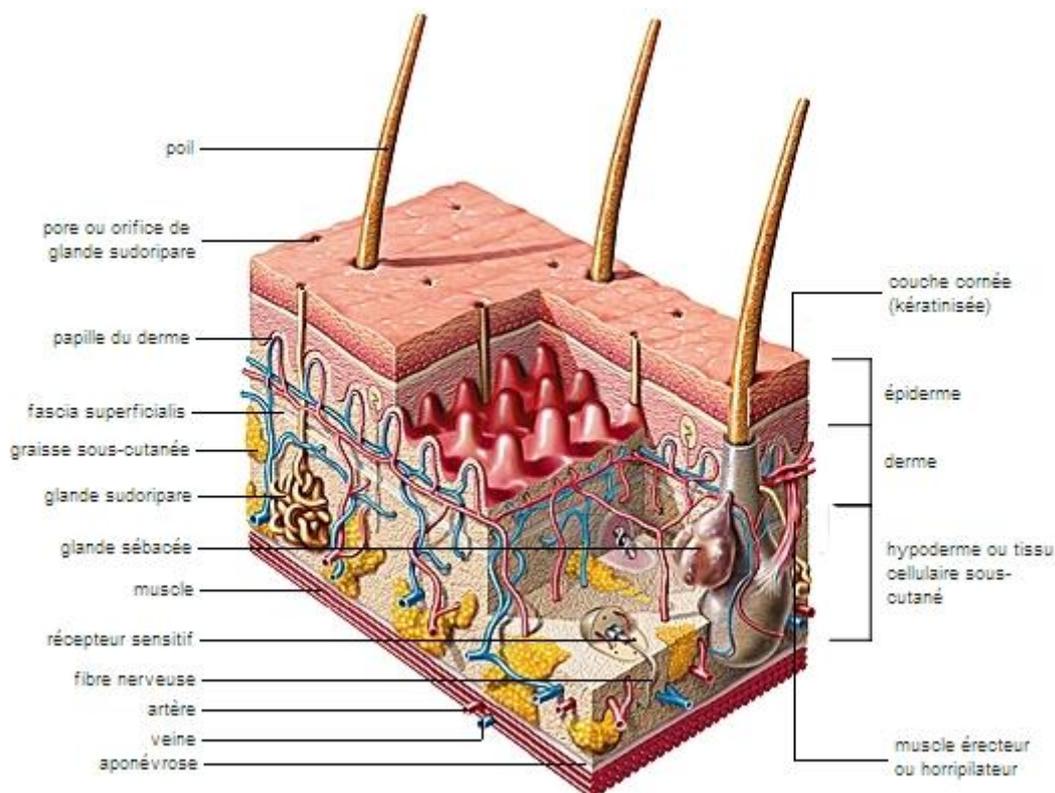


Figure 47: Coupe schématique de la peau.[30]

2. Structures de la peau :

La peau est constituée de trois éléments superposés, qui sont de la superficie à la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Ces trois éléments s'organisent entre eux suivant des rapports d'importance variable selon les régions à peau épaisse ou à peau fine.

a. L'ÉPIDERME : [31]

C'est la couche la plus superficielle de la peau, innervée non vascularisée et en constant renouvellement (environ 28 jours). Il est d'origine épiblastique protège contre les traumatismes par la couche de kératine, et contre la lumière par les pigments de mélanine, son épaisseur est environ celle d'une feuille de papier, mais

varie d'un endroit à l'autre du corps de 1,5 mm au niveau palmoplantaire à 0,05 mm au niveau des paupières, seules les régions palmoplantaires sont protégées par une épaisse couche cornée.

L'épiderme est constitué, selon sa localisation de quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches cellulaires dans lesquelles on trouve quatre types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

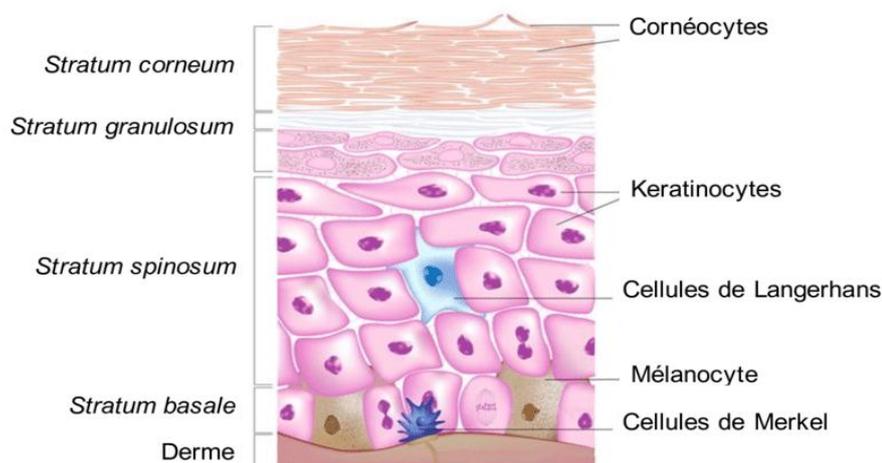


Figure 48: Représentation schématique d'une coupe transversale montrant les populations cellulaires de l'épiderme.[32]

Les kératinocytes :

Représentent 80 à 95 % de la population cellulaire épidermiques, se disposent en quatre à cinq couches, de la profondeur à la superficie :

La couche basale ou germinative (stratum basal ou germinativum) : C'est la couche la plus profonde de l'épiderme au contact de la jonction dermo-épidermique, les kératinocytes à ce niveau forment une couche monocellulaire de cellules cylindriques implantées perpendiculairement sur la lame basale à laquelle elles sont liées par des hémidesmosomes. Deux cellules voisines sont reliées entre elles par des

desmosomes permettant des échanges intercellulaires et ainsi l'homéostasie kératinocytaire ; ces cellules sont dites germinatives vu leur activité mitotique intense.

La couche épineuse ou couche du corps de Malpighi (stratum spinosum) :

Disposée en 5 à 6 couches cellulaires de forme polygonale et qui ont tendance à s'aplatir dans les régions superficielles. Ces cellules sont également attachées par un nombre plus grand de desmosomes ce qui leur donne une allure épineuse en observation histologique.

La couche granuleuse (stratum granulosum) : Formée de trois couches de kératinocytes aplatis ces cellules déversent en extracellulaire des lipides qui vont jouer le rôle de ciment intercellulaire pour consolider, avec les desmosomes, les adhésions cellulaires .

La couche claire (stratum lucidum) : Ne s'observe que dans la peau très épaisse et est constituée de 2 à 3 assises de cellules plates et claires qui ont perdu leurs noyaux.

La couche cornée (stratum corneum) : Constituée suivant la localisation de quatre à vingt couches de cellules, sans noyau ni organites complètement kératinisées appelées cornéocytes On distingue deux sous-couches, de la profondeur à la superficie :

- La couche compacte (stratum compactum) : formée de cellules kératinisées étroitement soudées, assurant la fonction de barrière de l'épiderme.

- La couche desquamante (stratum disjunctum ou stratum desquans) : qui se trouve en surface et au niveau de laquelle, les jonctions entre les cornéocytes sont

très altérées , ce qui entraîne une perte de la cohésion des cellules qui se détachent de l'épiderme.

La principale caractéristique des kératinocytes :

C'est de se différencier en fabriquant de la kératine selon un processus appelé kératinisation

La différenciation des kératinocytes se fait de façon centrifuge au fur et à mesure qu'elles s'éloignent de la jonction dermo-épidermique les cellules se remplissent de kératine pour se transformer de kératinocytes basaux (cellules vivantes) en kératinocytes cornés (cellules mortes).

La kératine est une protéine fibreuse, insoluble dans l'eau qui confère aux kératinocytes et donc à l'épiderme sa fonction de protection.

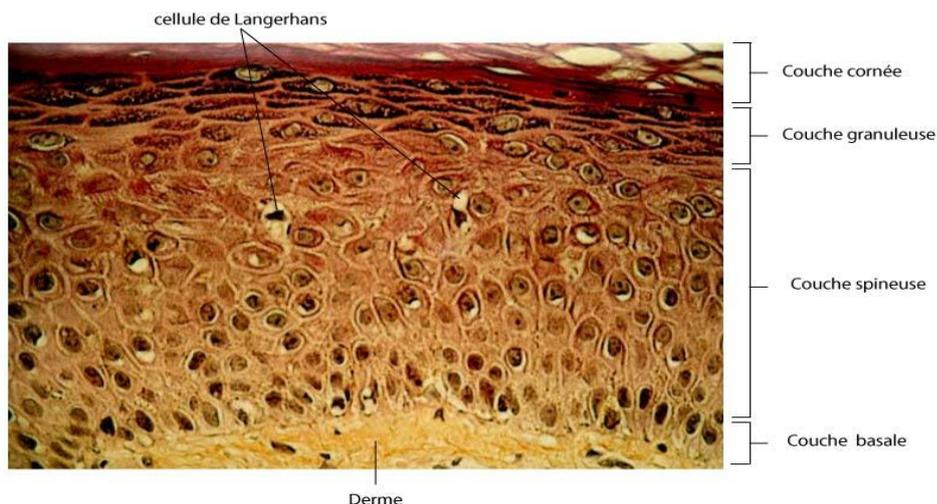


Figure 49: Coupe transversale de l'épiderme mettant en évidence les couches de kératinocytes.[31]

Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme présente environ 13%, et sont situées principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central avec des prolongements cytoplasmiques, ces prolongements s'insinuent entre les kératinocytes, et représentent avec eux l'unité épidermique de mélanisation.

La fonction des mélanocytes est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaune-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs. Les eumélanines ont un rôle photo protecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes.

Le nombre de mélanocytes est relativement constant, mais leur degré d'activité varie selon chaque individu, ce qui explique les différences de pigmentation cutanée entre divers groupes de population humaine et entre divers individus d'un même groupe.

Le principal rôle de la mélanine est un rôle photo protecteur en absorbant le rayonnement qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau, et en neutralisant les radicaux libres qui se forment sous l'influence des UV, cependant en diminuant la quantité d'UV arrivant dans la peau les mélanines rendent plus difficile la synthèse de vitamine D (carence des sujets à peau noire vivant dans les pays du nord).

Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales.

Les cellules de Langerhans, produites au niveau des organes hématopoïétiques, migrent vers l'épiderme où elles vont capturer les exoantigènes, les transformer et les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Elles vont ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+.

Les cellules de Langerhans apparaissent en microscopie optique comme des cellules claires étagées dans toutes les couches de l'épiderme mais plus facilement visibles dans la couche des cellules à épines.

Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel sont peu abondantes et difficiles à mettre en évidence dans la peau normale. Elles sont situées dans la couche basale et ressemblent en microscopie optique (après colorations spéciales ou immunohistochimie) à des mélanocytes, en microscopie électronique en revanche, on peut mettre en évidence des granules cytoplasmiques neuroendocrines arrondis, limités par une membrane.

Elles font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques et présentent de rares desmosomes les reliant avec les kératinocytes avoisinants.

Ces cellules ont un rôle neurosécréteur (produisent des neuromédiateurs : VIP ou peptide intestinal vasoactif, sérotonine, somatostatine, neurotensine), et un rôle sensoriel (responsables du tact discriminatif épicritique : par ex : lecture de l'écriture braille par les aveugles).

b. LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE :

La jonction dermo-épidermique, appelée aussi lame basale épidermique ou membrane basale épidermique, est la région tissulaire qui sépare le derme de l'épiderme.

Elle a une fonction d'adhésion entre l'épiderme et le derme, de barrière sélective physico-chimique permettant le contrôle des échanges moléculaires et cellulaires entre les deux compartiments, de circulation orientée de nutriments et de composants du système immunitaire.

Elle détermine l'organisation spatiale des kératinocytes et donc la structure de l'épiderme. Lors de la stratification de l'épiderme, les kératinocytes qui prolifèrent restent attachés à la membrane basale et les cellules-filles générées migrent dans les couches supérieures de l'épiderme vers l'extérieur.

Enfin, elle participe à la ré-épidermisation lors de la cicatrisation cutanée en servant, au travers des glycoprotéines qui la constituent (principalement les laminines) de support pour l'adhésion et la migration des kératinocytes.

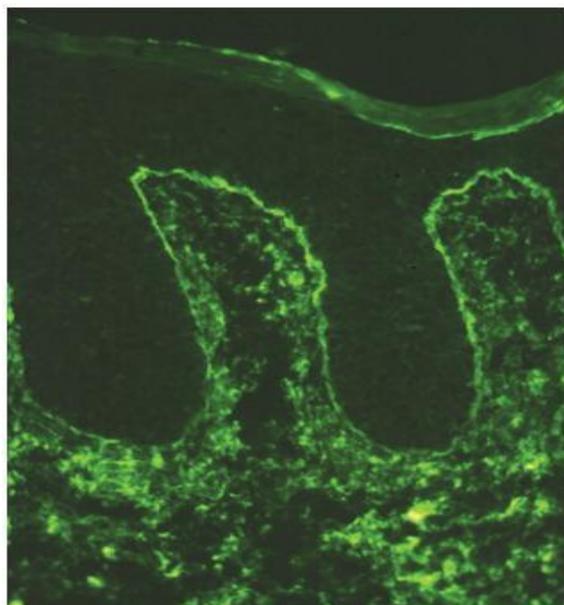


Figure 50:la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration
[33]

c. LE DERME :

Tissu conjonctif dense composé essentiellement de matrice extracellulaire (MEC) et de fibroblastes dont l'épaisseur varie selon les différentes régions du corps, l'épaisseur maximale est atteinte au niveau du dos et la minimale au niveau des paupières. [34]

Le derme contient entre 20 et 40 % de l'eau totale du corps, il est très innervé et très vascularisé. Il se divise en deux :

- **Le derme superficiel ou papillaire** : comprenant les papilles dermiques (perpendiculaires à la JDE), il assure une surface d'échange et de nutrition entre le derme et l'épiderme.

- **Le derme profond ou réticulaire** : (parallèle à la JDE) qui confère compressibilité, extensibilité et élasticité à la peau.

Le derme est composé de :

→ **Fibroblastes** qui sont des cellules présentes dans le tissu conjonctif parfois appelées cellules de soutien. Ce sont notamment des cellules résidentes du derme qui en assurent la cohérence et la souplesse. Les fibroblastes sécrètent des protéoglycanes et des glycoprotéines, ils synthétisent les éléments constituant de la matrice extracellulaire comme le collagène (ductilité, souplesse et résistance du derme) et l'élastine (résistance et déformabilité du derme), et jouent un rôle dans la régulation du processus de différenciation des kératinocytes.

→ **Cellules mobiles** : leucocytes et macrophages qui assurent la protection du derme face aux microorganismes.

→ **La substance fondamentale de la matrice extracellulaire** : qui se compose de deux éléments :

- L'eau : 20 % à 40 % de l'eau totale de l'organisme est contenue dans la peau et 80 % de cette eau se situe dans le derme, les 20 % restant dans l'épiderme.

- Des macromolécules dont les plus importantes sont les protéoglycanes constituées d'une protéine sur laquelle sont fixées des glycosaminoglycanes, en particulier l'acide hyaluronique.

Les fonctions du derme sont les suivantes :

• Réservoir d'eau pour l'organisme grâce aux glycosaminoglycanes qui en captent une partie.

• Tissu de soutien compressible de l'épiderme extensible (capacité à s'étirer) et élastique (capacité à reprendre sa forme initiale après un étirement).

- Nutrition de l'épiderme par la présence des capillaires sanguins et lymphatiques.

- Protection mécanique : le derme réticulaire possède une force de résistance mécanique primordiale grâce aux réseaux de collagène et à l'élasticité des fibres d'élastine.

- Fonction immunitaire grâce aux leucocytes et aux macrophages qui migrent de la circulation sanguine vers le derme.

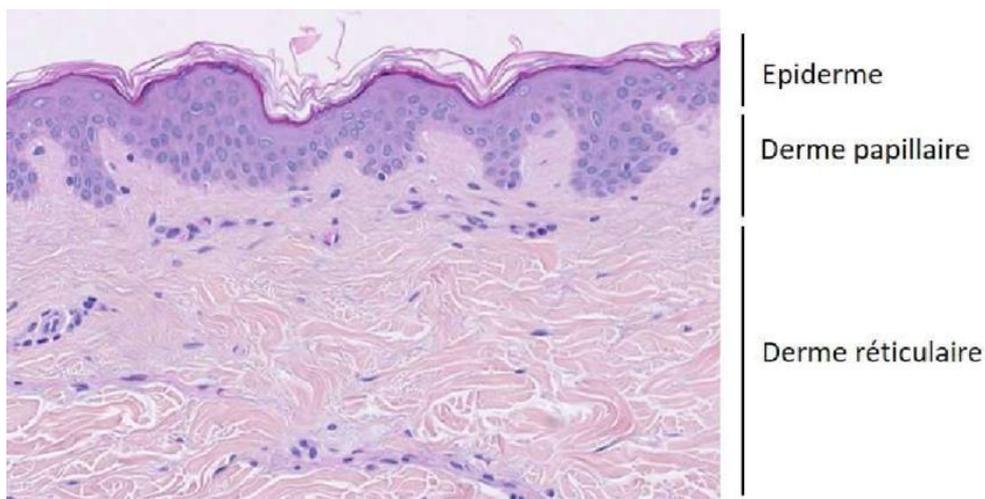


Figure 51: coupe transversale illustrant les 2 couches du derme. [35]

a. L'HYPODERME :

Il constitue la couche la plus profonde de la peau, la plus vascularisée et innervée. Il se compose essentiellement de tissu adipeux (blanc et brun) jouant un rôle adaptatif face aux contraintes de pressions et de glissements, de répartition des charges.

Il peut être aussi un tissu de comblement transitoire (seins), une réserve calorique et énergétique, et intervient également dans la thermorégulation et l'équilibre hydrique de l'organisme.

Les cellules adipeuses se multiplient peu, tout manque localisé sera définitif.

b. LES ANNEXES CUTANES :

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées [glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines et glandes sébacées] et les phanères [poils et ongles].

En règle, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils

c. LES FOLLICULES PILO-SEBACEES :

Elles comprennent :

- La tige du poil, composée de deux ou trois couches de kératine fortement organisées, entourée par ses gaines épithéliales interne et externe au niveau de la racine.
- Le muscle pilo-moteur, qui régule la position du follicule pileux et de la tige du poil.
- Les glandes sébacées, qui produisent le sébum et s'ouvrent par une évagination latérale de la gaine épithéliale externe.

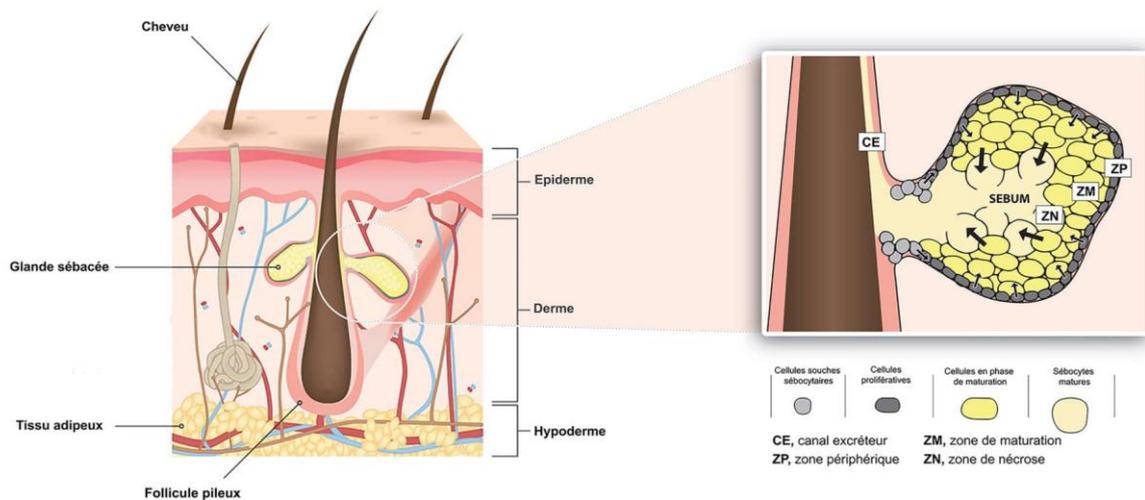


Figure 52:Structure de la glande sébacée.[36]

d. LES GLANDES SUDORIPARES :

Les glandes sudoripares se divisent en deux types :

- **Les glandes sudoripares eccrines** : présentes sur toute la surface de la peau, elles sont particulièrement nombreuses au niveau des paumes et des plantes des pieds. Ces glandes produisent la sueur sous l'influence du système nerveux autonome.
- **Les glandes sudoripares apocrines** : situées uniquement dans certaines régions du corps, telles que les aisselles, le pubis, le scrotum, les petites lèvres, la zone périanale, le conduit auditif externe et les paupières, elles sont toujours associées à un follicule pilo-sébacé. Ces glandes, plus développées chez certains mammifères, sécrètent un liquide visqueux, lactescent et odorant, responsable du marquage territorial et de l'attraction sexuelle. Chez l'homme, leur rôle reste encore indéterminé.

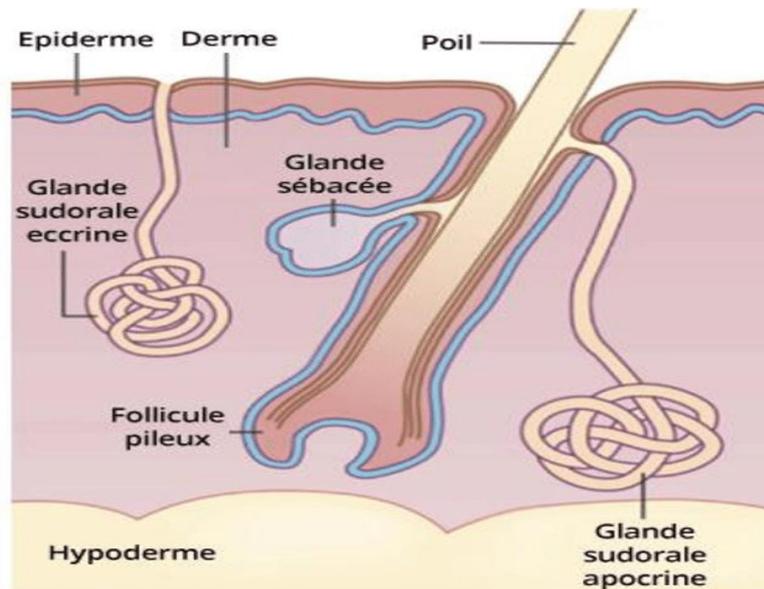


Figure 53: Représentation schématique des annexes cutanées [37]

e. **LES ONGLES :**

La surface cutanée dorsale de chaque doigt et orteil se transforme en une structure très spécialisée : l'ongle. On distingue deux parties de l'ongle : une partie visible, le corps de l'ongle ou limbe, et une partie cachée sous un repli cutané, la racine. La lunule, qui est la zone blanchâtre du limbe proche de la racine, est particulièrement marquée au niveau des pouces.

La croissance de l'ongle résulte de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales de la racine et de la lunule, également appelées matrice unguéale. La matrice produit le plateau unguéal à une vitesse de 1 mm par semaine pour les mains et de 0,25 mm par semaine pour les pieds. La partie proximale de la matrice génère le tiers supérieur de l'ongle, tandis que les deux tiers inférieurs proviennent de sa partie distale. Ce plateau unguéal se déplace ensuite en avant, sur le lit unguéal, qui ne contribue pas activement à la croissance de l'ongle. Les ongles croissent de manière continue, en raison de l'absence de desquamation.[34]

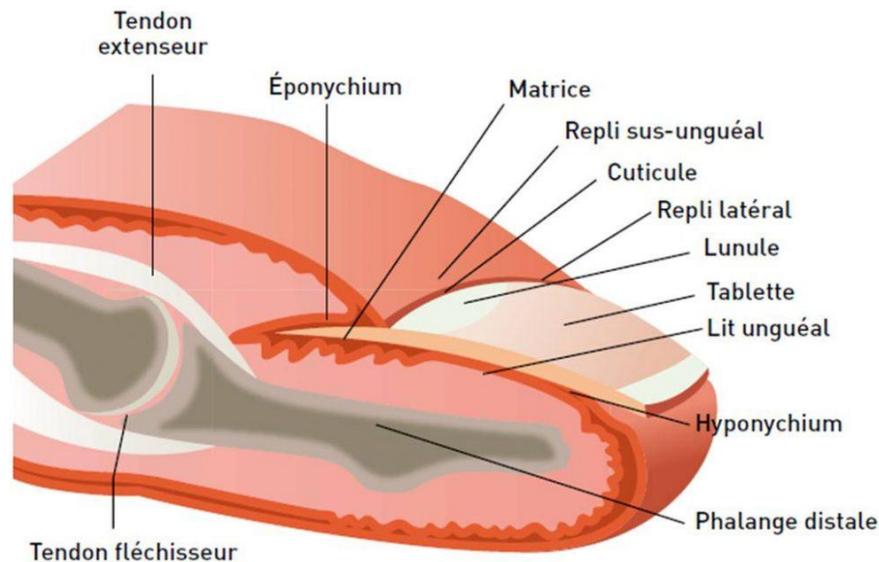


Figure 54: Anatomie de l'ongle. [34]

3. Vascularisation et innervation de la peau :

a. Vascularisation de la peau :

Le volume sanguin cutané représente au repos 9 % (en activité 12 %) du volume sanguin total, et le débit varie de 0,5 l/min (repos) à 7 l/min (exercice intense). La vascularisation assure essentiellement la nutrition et l'oxygénation des différentes structures cutanées, le drainage des déchets et le maintien de l'homéostasie (thermorégulation).[38]

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques.

Le réseau vasculaire sanguin principal de la peau est situé dans le derme et naît de vaisseaux plus volumineux situés dans la graisse sous cutanée.

On peut identifier deux plexus principaux dans le derme réticulaire :

- Un plexus vasculaire profond, près de la jonction avec l'hypoderme.
- Un plexus vasculaire superficiel, près de la jonction avec le derme papillaire.

Le derme contient plusieurs anastomoses artérioveineuses comprenant des shunts très spécialisées : glomus.

Les annexes cutanées sont vascularisées par des branches des vaisseaux reliant les plexus vasculaires superficiel et profond.

b. Innervation :[39]

Le réseau nerveux cutané est situé également dans le derme et comprend :

- Un important réseau amyélinique provenant du système nerveux végétatif ;
- Un système afférent myélinisé et amyélinique, appartenant au système nerveux sensitif.

La détection des sensations cutanées fait intervenir de nombreuses terminaisons nerveuses :

- Les terminaisons nerveuses libres : sensibles à la douleur et à la température ;
- Les corpuscules de Pacini : sensibles à la pression et aux vibrations ;
- Les corpuscules de Meissner : sensibles au toucher ;
- Les cellules de Merkel et leurs connexions nerveuses : sont des récepteurs tactiles

B. Physiopathologie du mélanome :**1. Le développement normal des mélanocytes :****a. Le développement normal des mélanocytes et migration des mélanoblastes:**

Les mélanocytes cutanés dérivent de cellules progénitrices très mobiles issues de la crête neurale (CCN), qui migrent vers la peau au cours des premières étapes du développement embryonnaire. Ces cellules de la crête neurale, dotées de pluripotence, peuvent se différencier en neurones, cellules gliales ou mélanocytes. La

différenciation en mélanocytes est régulée par de nombreuses protéines, notamment le facteur de transcription Pax3 (paired box gene 3).

Le lignage mélanocytaire prend naissance à partir d'un petit nombre de cellules de la crête neurale, appelées « mélanoblastes fondateurs ». Ces mélanoblastes prolifèrent activement et migrent de manière dorso-latérale entre les somites jusqu'à la périphérie embryonnaire, au niveau troncal. Par la suite, ils colonisent le derme, puis l'épiderme, où ils se différencient en mélanocytes.

b. La régénération physiologique des mélanocytes :

La remarquable persistance de la pigmentation des cheveux et des poils à l'âge adulte suggère l'existence de cellules aux caractéristiques propres aux cellules souches : situées dans une niche protégée, capables de survivre en état de quiescence, et dotées d'un potentiel illimité de division et de différenciation. Ces cellules souches, responsables de la régénération des mélanocytes, sont appelées « cellules souches de mélanocytes » (CSM) et sont localisées dans le renflement (« bulge ») de chaque follicule pileux. La perte de ces CSM au niveau du follicule est à l'origine de nombreux troubles de dépigmentation.

2. Histogénèse du mélanome :

L'histogénèse des mélanomes repose sur la théorie biphasique, qui décrit une évolution en deux phases. Dans la première phase, dite « horizontale », les mélanomes se développent en nappe au-dessus de la membrane basale (phase intra-épidermique), puis atteignent le derme superficiel (phase micro-invasive). La seconde

phase, dite « verticale », correspond à une invasion plus profonde du derme (phase invasive).

Ainsi, le mélanome présente généralement :

- **Une composante intra-épidermique**, composée de mélanocytes organisés en nappe (mélanomes lentigineux) ou en thèques (amas globulaires ou irréguliers de mélanocytes) le long de la basale, souvent accompagnée d'un envahissement des couches superficielles de l'épiderme ;
- **Une composante dermique invasive**, souvent associée à une réaction inflammatoire.

3. La physiopathologie moléculaire :

a. Le passage d'un nævus à un mélanome primaire :

Le passage d'un nævus bénin à un nævus dysplasique est caractérisé par une expansion clonale, une réduction de l'apoptose et une diminution de la sénescence des mélanocytes. Cette phase est caractérisée par des altérations génétiques ou épigénétiques affectant la régulation du cycle cellulaire, la prolifération et l'apoptose. Les gènes mutés sont pour la plupart des oncogènes ou des suppresseurs de tumeurs et sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation :

- ⇒ La voie des MAPK impliquant la cascade d'activation RAS/RAF/MEK/ERK contrôle la prolifération et la survie cellulaire. Cette voie de signalisation joue un rôle particulièrement important dans le cas du mélanome avec une hyper activation retrouvée dans 80% des cas. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à cette activation tels que la production par voie autocrine de facteurs de croissance,

la modification des récepteurs à tyrosine kinase ou des mutations activatrices dans les effecteurs de la voie comme RAS ou RAF. Le gène c-KIT est suractivé dans certains cas de mélanome par mutation ou augmentation du nombre de copies du gène. Des mutations activatrices de NRAS ont également été identifiées dans 15 à 30% des mélanomes.

⇒ La voie PI3K/AKT est également fréquemment dérégulée dans le mélanome, La mutation PI3K α retrouvée dans les pathologies cancéreuses n'est présente que dans 3% des mélanomes métastatiques. La perte de PTEN par mutation ou mécanisme épigénétique est observée dans 5 à 30 % des mélanomes en stades terminaux.

⇒ La voie p53 et la voie Wnt/ β -caténine ont également été impliquées dans le développement du mélanome, mais ne sont observées que dans moins de 10% des cas.

C. Anatomie et physiopathologie du système lymphatique :

a. Généralistes sur le système lymphatique :

Le système lymphatique est un réseau complexe composé de vaisseaux et de ganglions lymphatiques, ainsi que d'organes tels que la rate, le thymus, le cercle lymphoïde de Waldeyer, les amygdales et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Les ganglions lymphatiques se divisent en deux catégories :

- **Les ganglions superficiels**, situés au niveau des plis de l'aîne, des aisselles et du cou ;
- **Les ganglions profonds**, localisés dans des zones comme le bassin, le médiastin et l'espace rétro-péritonéal.

Presque tout le corps humain, à l'exception du cerveau, est parcouru par des réseaux de vaisseaux lymphatiques qui sont parallèles aux veines.[40]

Les vaisseaux lymphatiques prolongent les capillaires, mais ils se distinguent par l'absence de membrane basale et de péricytes, étant uniquement délimités par une couche de cellules endothéliales. Ils prennent naissance sous forme de cul-de-sac, constitués de cellules endothéliales situées à proximité des capillaires systémiques, et forment un réseau par anastomose, similaire à celui des capillaires sanguins. Ces cellules endothéliales sont attachées à l'interstitium par des faisceaux de fibres de collagène, appelés « filaments d'ancrage ». En histologie classique, les vaisseaux lymphatiques ne sont généralement pas visibles à l'état normal, leur lumière étant effondrée.

Tous les vaisseaux lymphatiques, y compris les plus superficiels, sont munis de valves qui assurent un flux unidirectionnel de la lymphe, allant de la périphérie vers les structures profondes, avant de se déverser dans les ganglions lymphatiques. [40]. La progression de la lymphe est assurée par la contraction des fibres musculaires lisses des vaisseaux lymphatiques, renforcée par les contractions des muscles environnants. Le corps humain adulte contient environ trois litres de liquide lymphatique, qui se compose de deux parties :

- **Une partie plasmatique**, renfermant notamment des protéines, du glucose et des enzymes ;
- **Une partie corpusculaire**, constituée principalement de lymphocytes, qui jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de défense de l'organisme.

Les ganglions lymphatiques, ou nœuds lymphatiques, sont des structures où se déroulent la prolifération et la différenciation des cellules immunitaires. Leur fonction principale est de permettre aux vaisseaux lymphatiques d'acheminer les antigènes provenant des tissus vers les ganglions, ce qui déclenche une réponse immunitaire spécifique en activant les lymphocytes T et B. Ces ganglions, de forme réniforme, varient en taille selon leur localisation.

Les vaisseaux lymphatiques afférents pénètrent dans le ganglion par sa surface convexe et déversent leur contenu dans le sinus sous-capsulaire. La lymphe traverse ensuite :

- **Le cortex**, où se produit la prolifération et la différenciation des lymphocytes B
- **Le paracortex**, qui abrite les lymphocytes T et les cellules dendritiques.

Le flux lymphatique poursuit son chemin dans le sinus médullaire avant d'être évacué par le vaisseau efférent, au niveau du hile. Le sinus sous-capsulaire joue un rôle de filtre mécanique, tandis que les macrophages présents dans le sinus sous-capsulaire et le sinus médullaire phagocytent les particules étrangères.[41]

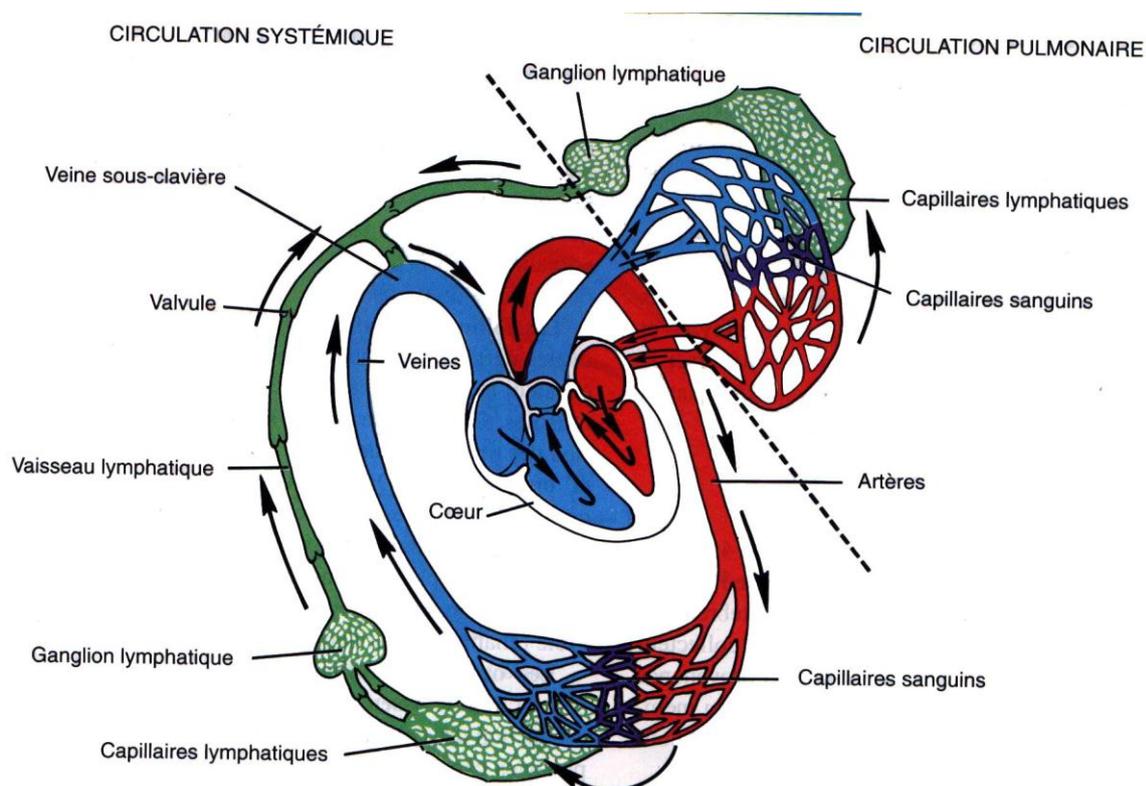


Figure 55: Circulation lymphatique et sanguine[42]

b. Les aires ganglionnaires :

Aires ganglionnaires superficielles :

- Cervicales : sous-maxillaire, sous-mentonnier, jugulo-carotidien, cervical postérieur, sous occipital, rétroauriculaire, pré-tragien
- Creux sus-claviculaires
- Creux axillaires
- Creux inguinaux
- Régions épithrochléennes, creux poplités

Aires ganglionnaires profondes :

- Médiastin : latéro-trachéales, inter-bronchiques, péri-bronchiques, espace infra-médiastinal postérieur
- Abdomen : rétro-péritonéales, mésentériques
- Pelvis : iliaques internes, iliaques externes [43]

c. Aires de drainage :

- Sous-maxillaire : Langue, glandes sous-maxillaires, lèvres, bouche, conjonctives
- Sous-mentonnier : Lèvre inférieure, plancher buccal, pointe de la langue, peau de la joue
- Jugulo-carotidien : Langue, amygdales, parotide, pavillon de l'oreille, thyroïde
- Cervical postérieur : Cuir chevelu, cou, peau des bras et pectoraux, ganglions thoraciques, cervicaux et axillaires
- Sous-occipital : Cuir chevelu et tête
- Rétro-auriculaire : Conduit auditif externe, cuir chevelu, pavillon de l'oreille
- Pré-tragien : Paupières et conjonctives, région temporale, pavillon de l'oreille
- Sus-claviculaire droit : Médiastin, poumons, œsophage
- Sus-claviculaire gauche : Thorax, abdomen, testicules par le canal thoracique
- Axillaire : Bras, paroi thoracique, seins
- Epitrochléen : Face cubitale de l'avant-bras et de la main
- Inguinal : Organes génitaux externes, vagin, périnée, région anale, partie inférieure de la paroi abdominale, partie inférieure du canal anal, membre inférieur [44]

d. La structure et la composition du ganglion lymphatique :

La structure du ganglion est spécifiquement conçue pour remplir sa fonction immunitaire. Il possède une architecture dynamique, capable de passer de l'état homéostatique à une réponse immunitaire aiguë, puis de réagir de manière chronique face à une infection ou au développement tumoral.

Les ganglions lymphatiques, de forme réniforme, sont fortement compartimentés. On y distingue plusieurs structures :

- **Les structures lymphatiques**, comprenant les vaisseaux afférents et efférents ainsi que les sinus lymphatiques traversant le ganglion ;
- **Les structures internes**, constituées de cellules stromales formant un réseau matriciel, qui interagissent avec les leucocytes et les cellules endothéliales ;
- **Les structures sanguines**, parmi lesquelles les vaisseaux à endothélium hautement spécialisé (HEV).

Le ganglion est enveloppé par une capsule composée principalement de matrice extracellulaire et de quelques adipocytes, traversée uniquement par les vaisseaux lymphatiques afférents et le vaisseau lymphatique efférent.

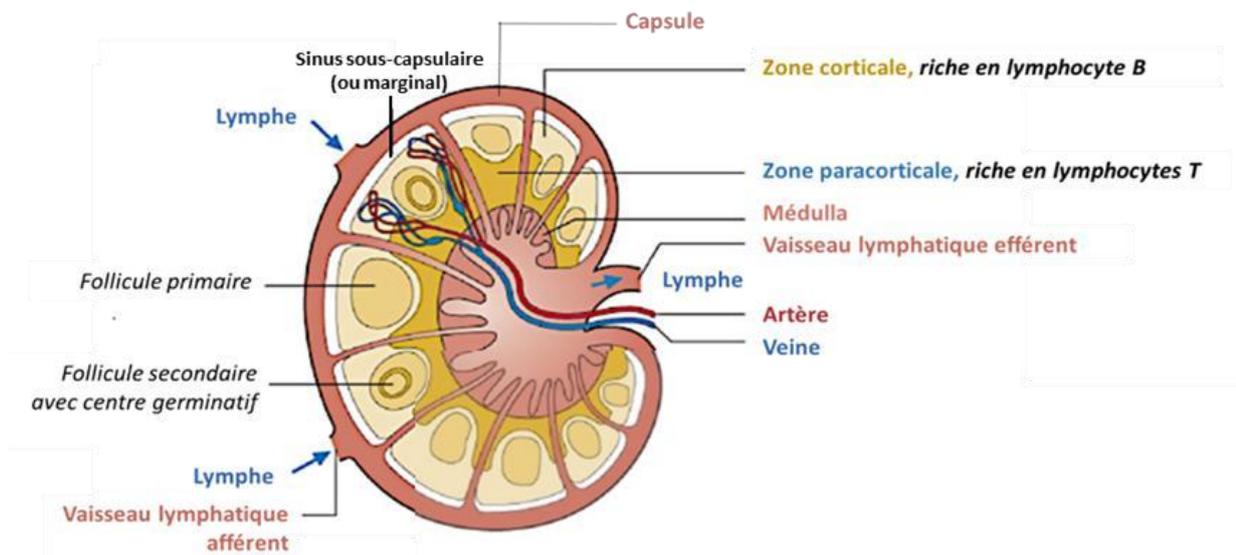


Figure 56:La compartimentalisation du ganglion.[45]

D. Le ganglion lymphatique dans la progression tumorale :

a. L'implication des structures lymphoïdes dans la réponse antitumorale :

Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire contre le mélanome : La réponse antitumorale vise à éliminer spécifiquement les cellules anormales, de façon similaire à l'élimination des cellules infectées par un virus. Ce processus repose sur l'action des cellules de la réponse immunitaire innée, comme les lymphocytes NK, ainsi que des cellules de la réponse immunitaire adaptative.

En tant que centre de la réponse immunitaire adaptative, le ganglion lymphatique joue un rôle clé en générant une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes tumoraux. La réponse cytotoxique est donc généralement impliquée, avec des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules NK comme cellules effectrices. L'activation des lymphocytes T CD8⁺ nécessite l'aide des lymphocytes T CD4⁺ Th1 IFN γ ⁺, qui agissent en tant que cellules auxiliaires. Les lymphocytes T CD8⁺ reconnaissent un peptide antigénique anormal présenté sur le CMH de classe I. Les cellules NK, qui font

partie de l'immunité innée, sont activées par l'absence de CMH de classe I ou par des anticorps qu'elles reconnaissent via un récepteur Fc. Dans le ganglion, les antigènes tumoraux sont capturés par les macrophages sous-capsulaires, puis transférés aux cellules dendritiques folliculaires (FDC) pour être présentés aux lymphocytes B. Ces derniers se différencient en plasmocytes, lesquels sécrètent des anticorps anti-tumoraux. Les cellules NK jouent également un rôle direct dans le contrôle des métastases ganglionnaires en étant recrutées par les cellules dendritiques. [46], [47]

Les cellules NK sont directement impliquées dans le contrôle des métastases ganglionnaires en étant recrutées par les cellules dendritiques [48]. Les cellules activées migrent ensuite vers les sites tumoraux distants, où elles éliminent les cellules cancéreuses. De plus, des structures lymphoïdes tertiaires peuvent se former à l'intérieur ou autour des tumeurs. Ces structures sont associées à un meilleur pronostic dans les cancers solides, y compris le mélanome, et servent de centre pour la réponse immunitaire anti-tumorale. [49].

b. Quand la réponse immunitaire anti-mélanome devient inefficace :

Le système immunitaire maintient ainsi une pression constante contre l'évolution des lésions mélanocytaires et prévient l'apparition du mélanome [50]. Au contraire, l'évolution du mélanome est signe d'une réponse immunitaire inefficace. Pour le comprendre, de nombreuses études ont cherché à identifier des lymphocytes spécifiques d'antigènes tumoraux et à évaluer leur efficacité in vitro ou in vivo par transfert adoptif chez la souris. On retrouve dans la circulation effectivement des lymphocytes T CD8+ anti-mélanome mais qui ne répondent plus et semblent anergiques [51].

Toutefois, d'autres études montrent que des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ spécifiques d'antigènes tumoraux tels que MELAN-A ou MAGE-1 sont présents dans les ganglions de patients atteints de mélanome de stade III. In vitro, ces lymphocytes maintiennent l'expression de cytokines et sont capables d'éliminer des cellules tumorales, et lorsqu'ils sont transférés dans des souris ces lymphocytes améliorent leur survie [52]. Cela indique que le ganglion peut effectivement remplir son rôle dans la mise en place d'une réponse cytotoxique antitumorale, et donc que d'autres mécanismes viennent contrebalancer cette réponse chez les patients pour lesquels les ganglions deviennent des sites métastatiques. Or, au cours de l'éducation pré-métastatique, le ganglion passe progressivement d'un état réactif, avec la génération temporaire d'une réponse effectrice cytotoxique, vers un état durable d'immunosuppression [53].

E. Le ganglion métastatique :

Au stade métastatique, un dialogue reposant sur des chimiokines, des cytokines, des contacts intercellulaires et le métabolisme se met en place entre les cellules tumorales et les cellules du stroma pour favoriser l'implantation tumorale dans le ganglion. Les populations immunitaires des ganglions de mélanome montrent que ces ganglions métastatiques ont bien dérivé vers un profil immunosuppresseur. L'augmentation de la quantité de lymphocytes T régulateurs diminue l'infiltration des lymphocytes T et induit la sécrétion de molécules immunomodulatrices comme l'IL10, caractéristique de la polarisation Th2, ou le TGFβ [54].

On retrouve une dichotomie entre une population de CAF sécrétant des cytokines et des chimiokines (CAF-S1) et une population de CAF contractile qui réorganise les fibres de collagène (CAF-S4). Les CAF-S1 sécrètent la chimiokine

CXCL12 qui permet la chimiotaxie des cellules tumorales et la cytokine TGF β qui permet d'induire la transition phénotypique vers un profil invasif, avec dérégulation de l'E-cadhérine au profit de la vinculine. Les CAF-S4 exercent leurs propriétés contractiles et produisent une matrice dense en collagène. Ils guident les cellules tumorales dans cette matrice par contact cellule-cellule via NOTCH. L'origine de ces différentes populations reste inconnue mais les auteurs suggèrent à partir des profils transcriptionnels de chaque sous-type que les CAF-S1 et les CAF-S4 seraient issus des cellules stromales périvasculaires, les cellules CD34+ pour les CAF-S1 et les péricytes ITG α 7+ pour les CAF-S4. Dans le mélanome, une dichotomie analogue existe, bien qu'elles ne semblent pas concerner les mêmes cellules.

Les ganglions métastatiques sont ainsi enrichis en deux populations activées que sont des cellules stromales CD34+ PDPN-/low et les FRC, dont l'expression génique étudiée par puces à ADN révèle que la première surexprime des gènes de la matrice extracellulaire tandis que les FRC surexpriment des gènes impliqués dans la présentation de l'antigène et les chimiokines [55]. Ces résultats suggèrent que ces deux types cellulaires récapitulent la dichotomie entre CAF desmoplastique/contractile d'une part et CAF sécrétoire/inflammatoire d'autre part. De manière intéressante, ces deux populations surexpriment toutes deux FAP, connu pour promouvoir l'induction du phénotype immunosuppresseur des CAF [55], [56].

Ces résultats indiquent que le ganglion métastatique acquiert un statut pro-tumoral par l'activation de ces cellules mésenchymales et la reconstitution de sa composante immunitaire vers un profil immunosuppresseur.

Le ganglion lymphatique, organe clé de la réponse immunitaire antitumorale, devient ainsi une niche privilégiée de l'invasion tumorale. Le rôle de ses composantes

stromales, en particulier des FRC, dans la transformation des propriétés biomécaniques et immunologiques du microenvironnement ganglionnaire, est essentiel pour la génération d'un stroma favorable aux cellules tumorales.

III. Profil épidémiologique :

1. Incidence :

L'incidence du mélanome est en permanente augmentation mondialement. Les mélanomes cutanés constituent 1,2% des nouveaux cas de cancer dans le monde avec un nombre total annuel estimé à 105.000 nouveaux cas. [57]

Cette croissance de taux varie considérablement entre les populations d'ethnies et les lieux géographiques différents, et même au sein d'une même nation selon l'âge et le sexe.

Les taux les plus élevés sont retrouvés chez les caucasiens, notamment dans les zones à proximité de l'Équateur tels que : l'Australie, la nouvelle Zélande et Hawaï [58]. Toutefois la survie globale est plus haute, chose qui revient au fait que le diagnostic initial se fait généralement à un stade précoce.

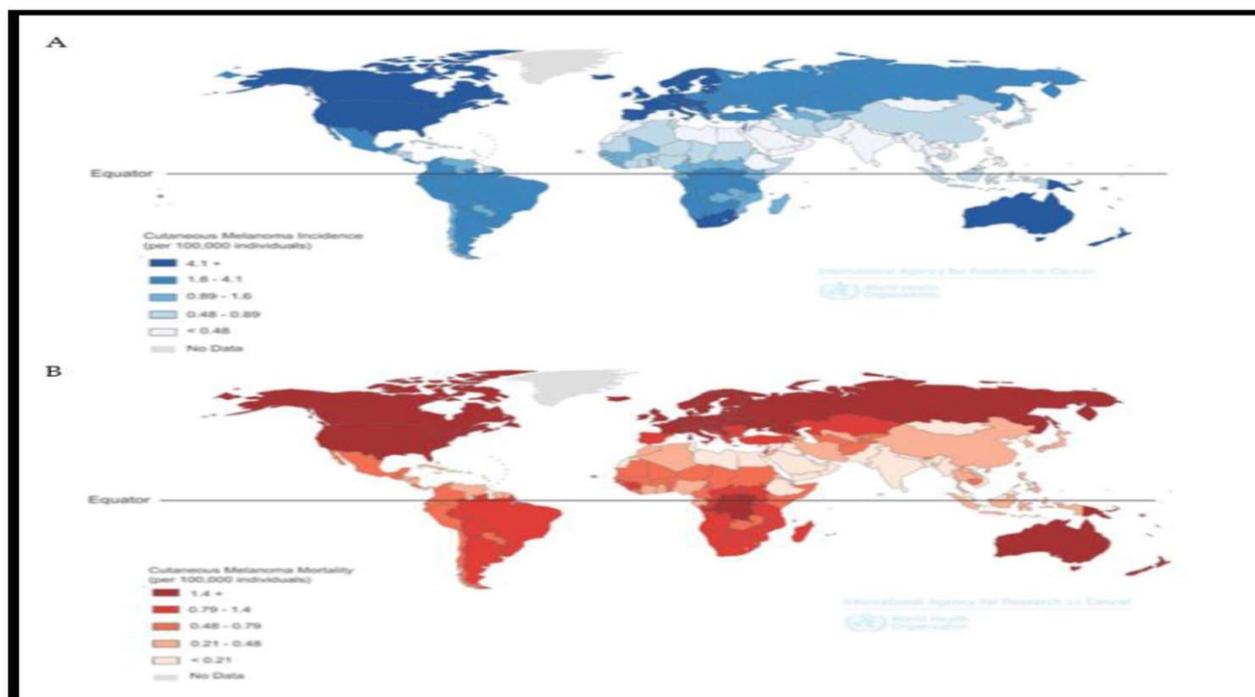


Figure 57:(A) variation géographique de l'incidence du mélanome; (B) Variation géographique de la mortalité du mélanome [59]

Au Maroc : Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risques et habitudes que les autres pays du Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. On rapporte que 287 cas 125 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. Selon une autre 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.[60]

Au Maroc, les cancers cutanés occupent le deuxième rang après les cancers digestifs, le mélanome occupe la troisième position après les carcinomes primitifs et les sarcomes. Une étude du registre hospitalier des cancers du service d'anatomopathologie CHU Hassan II – FES entre 2004 et 2010 objective un pourcentage de 3,89% pour les mélanomes parmi l'ensemble des cancers cutanés.[61]

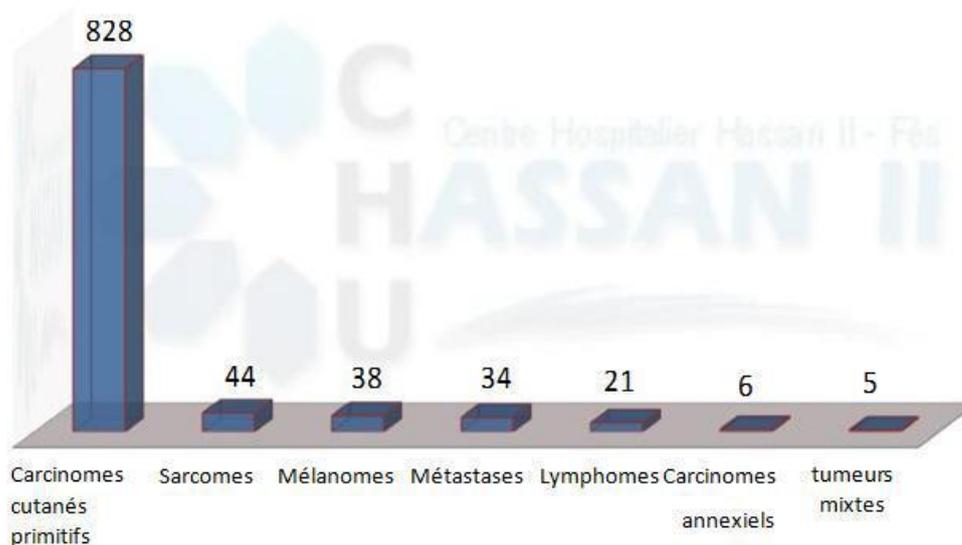


Figure 58:répartition des cancers cutanés au service d'anatomopathologie CHU Hassan II-FES entre 2004 et 2010 [61]

2. Age :

Le risque de mélanome augmente avec l'âge. En effet, les Américains âgés de 55 à 74 ans représentent 44,9% de tous les mélanomes diagnostiqués aux États-Unis. Bien que l'incidence du mélanome soit plus faible chez les personnes de moins de 40 ans, il s'agit de l'un des cancers les plus fréquemment constatés chez les adolescents et les jeunes adultes dans le monde [59].

L'âge moyen de survenue du mélanome dans les séries occidentales se situe autour de 56 ans (Tableau 9). Les séries marocaines de Casablanca et de Rabat sont concordantes avec les séries occidentales 55 ans et 48 ans respectivement. Au Maroc selon le registre de cancer de CHU de Fès [62], l'âge moyen est de 50 ans.

Dans notre série, l'âge moyen était 45 ans plus bas par rapport aux autres études

Tableau 9: Moyenne d'âge de survenue des mélanomes décrite par la littérature internationale

Auteurs	Age moyen de survenue du mélanome
K. Zouhair [63](Casablanca, Maroc)	55 ans
P. Bernard [64](Champagne-Ardenne, France)	57 ans
E. M-Braham [65](Suède)	56 ans
Notre série	45 ans

3. Sexe :

Dans les pays occidentaux, les femmes sont plus fréquemment atteintes que les hommes (tableau 10). Cela peut être en partie dû à l'utilisation répandue du bronzage récréatif chez le sexe féminin, qui est associé à un risque accru du mélanome. On note que cette maladie est considérée comme le deuxième cancer le plus commun après le cancer du sein chez les femmes âgées de 20 à 29 ans. [59]

Une étude portant sur 287 cas de mélanome répertoriés aux centres hospitaliers universitaires de Casablanca et de Rabat sur une période de 22 ans, les hommes représentaient 61% contre 39% pour les femmes [66]. Cette prédominance masculine dans notre pays serait fort probablement due à l'exposition solaire en rapport avec la participation de l'homme à la vie active surtout dans le milieu rural.

Dans notre série , On note une prédominance féminine de 60% avec un sexe ratio de 0,64 concordante à celle de Connecticut (États-Unis) N. M. Fisher [67] avec un sexe ratio de 0,63.

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

Auteurs	Sexe Masculin %	Sexe féminin %	Sexe ratio H/F
A. Bellut [68](France)	40,7	57,3	0,71
N. M. Fisher [67] (Connecticut)	39	61	0,63
J. M. Halna [69] (France)	47	53	0,88
B. K. Armastrong [70](Australie)	42	58	0,72
L. Benzekri [71] (Rabat, Maroc)	63,33	36,67	1,72
F. BenounaBiaz [66] (Maroc)	61	39	1,56
Notre série	40	60	0,64

4. Facteurs de risque :

Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle qui dépend principalement de l'interaction entre le type de peau et l'exposition aux UV (période et intensité) et

de facteurs individuels (origines ethniques, facteurs génétiques, pigmentation de la peau, comportement).

4.1. Facteurs de risque extrinsèques :

a. Age :

Chez les personnes âgées, en plus de la diminution du nombre de mélanocytes, leur morphologie change : ils deviennent plus volumineux et plus dendritiques, et l'activité de la tyrosinase est diminuée. De plus, les mélanocytes adultes se divisent moins fréquemment que les mélanocytes fœtaux et néonataux.[72]

b. Profession :

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

Les agriculteurs et autres travailleurs exerçant une profession à forte exposition aux rayons ultraviolets ont aussi une incidence un peu plus élevée de mélanome, indépendamment des autres expositions telles que les solvants et les pesticides [73].

Dans notre série, 6 malades soit 25% étaient des agriculteurs et rapportaient une forte exposition au soleil lors les heures de travail.

C. Exposition aux rayons ultraviolets :

Les rayons ultraviolets sont classés en trois régions UVA (315–400 nm), UVB (280–315 nm) et UVC (100–280nm) et peuvent être émis par des sources naturelles (rayonnement solaire) ou artificielles [74].

L'exposition au soleil est le principal facteur de l'environnement connue associée au développement du cancer de la peau de tous les types. Cette exposition intermittente et intense et les brûlures solaires reçues dans l'enfance semblent être les facteurs de risque les plus importants pour les mélanomes; même si la survenue de certains d'entre eux est inexplicable par celle-ci (mélanomes palmo-plantaires ou muqueux notamment).[75]

Par ailleurs, l'utilisation des appareils de bronzage émettant des UV est classée par l'American Institute for Cancer Research comme une cause de mélanome.

Selon ces études [76] [77], 100 décès par mélanome malin chaque année au Royaume-Uni sont causés par l'utilisation de ces appareils de bronzage. Colantonio [78] a montré que le risque de mélanome malin est de 16 à 25% plus élevé chez les personnes qui ont déjà utilisé un appareil de bronzage (à tout âge) par rapport à ceux qui ne l'ont jamais utilisé.

Dans notre série, l'exposition était difficilement quantifiable, néanmoins, elle est retrouvée de façon importante chez 70% de nos patients, liée à une activité professionnelle exercée en plein air dans la majorité des cas.

d. Traumatisme :

Le rôle des microtraumatismes répétés dans le développement du mélanome a été retrouvé dans 2 études portant sur des mélanomes plantaires et/ou palmaires et suggérant le rôle de la pression et du stress mécanique dans la survenue de ces mélanomes en zone peu photoexposée.

L'étude de Ramid [79], représentant la plus grande série de mélanomes plantaires en Afrique, portait sur 87 patients ayant un mélanome, dont 51 avaient une localisation plantaire et présentaient comme facteur de risque principal les traumatismes répétés (37,3 %). Egalement, l'étude de Bourquin [80] faisait le lien entre les antécédents de traumatismes aigus (tels que fracture, plaie pénétrante, brûlure) ou répétés (frottements, traumatismes liés aux chaussures) au siège du mélanome, avec la survenue de celui-ci.

Dans notre série, la notion de l'apparition ou l'aggravation de la lésion suspecte en posttraumatique était retrouvée chez 20% des cas.

4.2 Facteurs de risque intrinsèques :

a. Phototype :

La relation entre le développement du mélanome et la durée totale d'exposition est toutefois complexe et influencée par de nombreuses caractéristiques du sujet dont le phototype [82].

Ainsi, les personnes de phototype I et II selon la classification de Fitzpatrick [83](Tableau 11), à peau claire, avec des yeux clairs, à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides (ou taches de rousseur qui sont des macules de

couleur brun pâle) sont les plus sensibles au soleil et donc ont un risque relatif accru de développer un mélanome .

Dans notre série, concernant le phototype le plus représenté était le phototype III et ce chez 56% des cas , puis le IV 40% des cas et enfin le II chez 4% des cas.

(Figure 4).

Tableau 11:Classification de Fitzpatrick [83]

Phototype	Cheveux/Peau	Ephélides	Coups de soleil	Bronzage
0	Blancs/Albinos	0	Constants	0
I	Roux/Laiteuse	+++	Constants	0
II	Blonds/Claire	++	Constants	0 ou hâle léger
III A	Blonds/Claire	+	Fréquents	Hâle clair
III B	Châtains/Mate	+	Peu fréquents	Hâle foncé
IV	Bruns/Mate	0	Rares	Foncé
V	Bruns/mate (Méditerranéen)	0	Exceptionnels	Très foncé
VI	Noirs/Noire	0	Absents	Noir

b. Nævus :

Le terme de nævus désigne toute hyperplasie circonscrite bénigne de mélanocytes.

Selon des études, la fréquence des mélanomes survenant sur un nævus varie de 5 à 70% [84].Ces types de nævus sont susceptibles de dégénérer en mélanome.

- **Nævus congénitaux géants (Figure 53) :**

Dont la taille excède 20cm, peuvent intéresser une grande partie du corps avec une tendance à la distribution métamérique et plus souvent dorsale. Ils sont considérés comme des précurseurs potentiels de mélanome avec un risque de dégénérescence entre 5 et 20% [85]. Cette transformation survient avant l'âge de la puberté plus particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans (60%), mais le risque persiste à tout âge [84].



Figure 59:Naevus pigmentaire congénital[86]

- **Nævus dysplasique (Figure 54) :**

Nævus cliniquement atypique (bords irréguliers et/ou asymétriques, hétérochromie souvent modérée, plus de 6mm de diamètre, aspect papuleux central, souvent multiple, continuant à apparaître après la puberté et présente des anomalies histologiques telles des dysplasies modérées des mélanocytes [87].

Son existence est corrélée à une augmentation du risque de mélanome, d'autant plus s'il est associé à un antécédent familial ou personnel de mélanome [84], ou si présence de multiples naevus atypiques, indépendamment de l'histoire personnelle et / ou familiale de mélanome [88].



Figure 60: Naevus dysplasique [89]

c. Antécédents personnels :

Un patient ayant un antécédent de mélanome à un haut risque de développer des mélanomes primaires supplémentaires, en particulier pour les personnes présentant des facteurs de risque de mélanome, comme le phénotype cutané, les

antécédents familiaux, une mutation dans le gène CDKN2A , une exposition au soleil intensive en âge jeune , et nombreux naevi communs et/ou naevus atypique.[90]

Une autre étude de cohorte de Van Der Leest [91] a montré que le risque de mélanome malin est 8–15 fois plus élevé chez les personnes ayant un antécédent d'un mélanome malin.

D'autre part, les patients ayant une histoire personnelle de carcinome baso-cellulaire ou carcinome spino-cellulaire est également associée à une augmentation du risque de mélanome.

Selon des études [92], [93], ce risque varie d'une augmentation non significative pour le mélanome avec un antécédent de carcinome spino-cellulaire de 1,04 à un risque très important de 7,94.

d. Xeroderma pigmentosum :

Xeroderma pigmentosum est une maladie fréquente au Maghreb et au Moyen Orient en raison de la fréquence des mariages consanguins dans ces sociétés, à titre d'exemple la Tunisie compte 1 cas pour 10.000 habitants. Le mélanome survenant sur un terrain de xeroderma pigmentosum est également fréquent.

Ainsi selon une étude rétrospective menée en Tunisie entre 1973 et 1990 [94], 212 malades atteints de xeroderma pigmentosum ont été colligés durant la période étudiée dont 12 avaient un mélanome, ce qui représente 5,5% des cas. La prédominance féminine a été noté dans cette étude, l'âge moyen était de 17,5 ans, le siège était facial dans tous les cas ce qui témoigne du rôle de l'exposition au soleil dans l'induction du mélanome sur ce terrain.

Dans notre série, aucun cas de mélanomes cutanés sur XP n'a été détecté.

Tableau 12: Pourcentage du mélanome survenant sur un Xeroderma pigmentosum dans les différentes séries maghrébines

Auteurs	% Mélanome sur XP
B. Fazaa [95]	5,5
S. El Mesbahi [96]	4,4
F. BennounaBiaz [66]	1,2

IV. Diagnostic clinique :

1. Diagnostic clinique positif :

Un mélanome peut survenir de novo et se manifester par une macule pigmentée. Il peut aussi se développer sur un naevus préexistant.

Le diagnostic clinique du mélanome cutané repose essentiellement sur l'analyse sémiologique d'une lésion cutanée habituellement pigmentée et sur l'histoire de cette lésion, rapportée par le malade, selon la règle de l'ABCDE (Tableau) [97], [98] :

- A =asymétrie : désigne une lésion dont les deux moitiés séparées par un axe fictif ne sont pas superposables.
- B =irrégularité des bords : présence d'encoches ou de limites flous imprécises.
- C =couleur inhomogène : présence de plusieurs couleurs au sein de la même lésion allant du brun au rouge, au violet, au noir ou au blanc .
- D =diamètre supérieur à 6mm est suspecte, mais il existe d'authentique mélanomes dont le diamètre est inférieur à cette limite.
- E = extension en surface ou évolution : critère dynamique de valeur primordial.

Tableau 13: les critères ABCDE qui caractérisent les mélanomes

A- Asymétrie	
B- Bords irréguliers	
C- Couleur	Hétérogène : bleu noir, blanc bleu, rouge brique ou orangé, rose brillant.
D- Diamètre	Supérieur à 6mm.
E-Evolution	Apparition d'une lésion nouvelle ou modification d'une lésion déjà présente (augmentation de taille, changement de couleur, épaissement, prurit, picotement, ulcération, saignement).

**Figure 61: Mélanome typique qui répond à la règle ABCD [99]**

Dans notre série, l'ulcération de la tumeur était le motif de consultation le plus fréquent retrouvée chez 10 patient soit 40% de la population puis la modification de la taille lésion chronique chez 6 patients soit 24% ainsi que le saignement au contact chez 3 patient (soit 12%) , la douleur chez chez 4 patients (soit 16%) .(Figure 7).

Rôle de dermatoscopie :

La dermatoscopie a augmenté la performance diagnostique à 91% [100] .Cette technique est basée sur l'utilisation d'un éclairage dont le rayonnement est absorbé ou réfléchi par la mélanine. Les lésions cutanées sont examinées à travers une goutte d'huile d'immersion, grâce à un système optique permettant un grossissement allant de $\times 10$ à $\times 80$ n'apportant cependant un bénéfice que lorsqu'elle est pratiquée avec expertise. Dans ces conditions, la sensibilité de la technique est bonne, mais n'atteint pas 100% (sensibilité=0,70– 0,83) [101]. Elle augmente la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire [102].



Figure 62:Tumeur pigmentaire de la face externe d'un bras remarquée lors d'un examen cutané général, chez une femme de 50 ans [100]

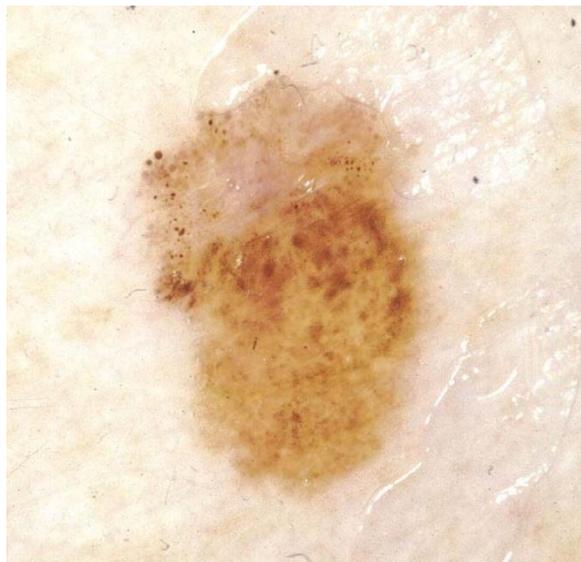


Figure 63:Examen dermoscopique de la même lésion révélant Une franche asymétrie ainsi que des globules de différentes tailles, irrégulièrement distribués [100]

2. Délais de consultation :

Le retard au diagnostic est habituel dans le mélanome, et le délai rapporté varie de 1 à 3,7 ans dans les séries les plus représentatives [103], [104], [105].

De nombreux facteurs contribuent à cette situation : l'âge du patient, la localisation souvent cachée, les manifestations cliniques souvent rares ou asymptomatiques.

Les taches pigmentaires légères ne sont généralement pas soulagées et sont souvent complètement asymptomatiques, ce qui ne sera pas le motif de consultation chez de nombreux patients et dans de nombreux pays aux quatre coins du monde. S'il s'agit d'un pays pauvre ou en développement où les services médicaux ne sont pas toujours faciles, c'est encore plus important.

Dans notre série, On remarque un retard de consultation par rapport aux autres études africaines et maghrébines avec une moyenne de 54 mois.

Ce retard peut expliquer le diagnostic retardé de la tumeur a un stade de métastase ganglionnaire chez nos patients

Tableau 14: Délai de consultation, comparaison avec études africaines et maghrébines.

<u>Études</u>	<u>Délais de consultation (mois)</u>
Swan et al Afrique du sud 2003. [106]	18,5
El Euch et al Tunisie 2010. [107]	36
Zouhair et al maroc 2004. [108]	25
Tarwate M. et al Maroc 2010.[109]	17
Hadj I. et al Maroc 2014. [110]	30
Notre série	54

3. Siège de la tumeur :

96% des mélanomes dans notre série survenaient sur le membre inférieur, on rejoint le rang des études américaines (Ridegway ; Sutherland CM) qui trouvent que le nombre d'ALM des pieds est 5 à 16 fois plus important que celui des mains. [111]

La cohorte américaine Bradford PT [112], notait également cette prépondérance sur les membres inférieurs (78,3%) aussi bien chez les hommes que chez les femmes. A l'inverse, les mélanomes de l'appareil unguéal sont plus fréquents sur les doigts que sur les orteils. Dans les séries africaines, le siège plantaire et de loin la localisation la plus fréquente.

Dans notre série, le membre le plus touché a été le membre inférieur (MI) 96% essentiellement le talon (48%) et la plante du pied (28%).

Tableau 15:le siège de la lésion, comparaison avec des études africaines

Études	Siège le plus fréquent
Joanna ghozayel et al. [113]	La plante du pied : 79%
Mariam Tarwate et al. [109]	La plante du pied : 41,6%
Bachti B. [114]	La plante du pied : 73%
Damak Tarak et al. [107]	La plante du pied : 43%
Notre série	La plante du pied : 28%

4. Aspect clinique de la tumeur :

L'aspect ulcéro-bourgeonnant a prédominé chez nos patients avec un chiffre de 72%, une valeur un peu plus élevée que les résultats des autres études faite à ce sujet, et qui peut être attribuée à la fréquence des ALM dans notre série.

Tableau 16:l'aspect clinique des lésions, comparaison avec d'autres études

Études	Formes cliniques
Hadj I. et al. [110]	Bourgeonnante : 35%
Tarwate M. et al. [109]	Ulcéro-bourgeonnante : 63,3%
Bachti B. [114]	Ulcéro-bourgeonnante : 46%
Notre série	Ulcéro-bourgeonnante : 72%

V. Étude anatomo-pathologique :

Au stade de tumeur primitive, le diagnostic de malignité repose sur l'examen anatomopathologique. Le pathologiste doit avoir à sa disposition des renseignements cliniques précis comportant l'âge du patient, le sexe, le siège de la lésion, l'ancienneté et l'aspect de la tumeur et ses modalités de progression. Ainsi, la qualité du compte rendu anatomopathologique dépend en partie de la qualité des informations fournies à l'histopathologiste.

Une étude de Brochez et al [115] a évalué la performance de l'examen anatomopathologique réalisé par 20 anatomo-pathologistes dans le diagnostic des lésions parmi lesquelles 11 lésions étaient des mélanomes ; cette étude a montré que la sensibilité était évaluée à 0,87 (valeurs extrêmes : 0,55-1) et elle était plus élevée pour des lésions ayant un indice de Breslow > 1 mm (0,97 versus 0,83 ; p = 0,005) alors que la spécificité était évaluée à 0,94 (valeurs extrêmes : 0,83-1). En gros, Brochez a conclu que l'examen anatomopathologique permet d'infirmier ou de confirmer le diagnostic clinique et d'apporter des éléments pronostiques indispensables au clinicien et que plusieurs éléments sont importants pour avoir une performance optimale de l'examen anatomopathologique : l'expérience de l'anatomo-pathologiste, la qualité de la biopsie-exérèse et la précision des données cliniques.

1. Prélèvement :

a. Type de prélèvement :

Toute lésion pigmentée suspecte doit faire l'objet d'une biopsie. Toutefois, le choix entre une biopsie-exérèse et une biopsie simple a été largement étudié. Quelle que soit la technique choisie, il est essentiel que le médecin documente précisément

les dimensions de la lésion lors de la procédure, en incluant les mesures de la lésion ainsi que la marge chirurgicale. Ces informations seront cruciales pour déterminer les marges chirurgicales supplémentaires nécessaires en cas de diagnostic de mélanome.

La méthode couramment adoptée est la biopsie-exérèse complète et en pleine épaisseur de la lésion suspecte, avec des marges. Cette approche est recommandée par l'American Academy of Dermatology et a longtemps été considérée comme la technique de biopsie privilégiée par les chirurgiens oncologues chargés du traitement définitif de cette pathologie. Ce type de prélèvement permet d'obtenir un diagnostic clair, de fournir un résultat fiable concernant la nature histologique et le degré d'envahissement, et peut également contribuer à la planification du traitement adapté

Sauf cas exceptionnel, ce sera toujours une exérèse de la lésion en totalité mais la biopsie partielle à visée diagnostique reste légitime dans :

- Une lésion étendue
- Lorsque le diagnostic clinique est hésitant sur la nature pigmentaire (kératose actinique contre mélanome de Dubreuilh par exemple)
- Avant un traitement mutilant afin de confirmer le diagnostic (doigts / orteils ou lésion de grande taille),
- Dans les lésions pigmentées de l'ongle

Il faut éviter la technique du shaving qui peut laisser en place les éléments tumoraux les plus profonds et ne pas intéresser les bords lésionnels. [116] La biopsie simple est généralement réalisée via une technique de poinçonnage ou de rasage.

Une étude rétrospective multi-institutionnelle récente, portant sur 600 patients, a montré qu'une biopsie partielle pour le mélanome n'a pas d'impact négatif sur la survie sans maladie ni la survie globale, et qu'elle nécessite rarement une

biopsie répétée. Les auteurs concluent que la biopsie partielle est une procédure sûre qui peut être réalisée aussi bien par les prestataires de soins primaires que par les spécialistes. [117]. En revanche, des études ont révélé que la biopsie-exérèse est supérieure aux autres types de biopsie, telles que la biopsie par rasage (shaved-biopsy) et la biopsie par punch. En effet, les patients ayant subi une biopsie-exérèse présentent un taux de diffusion métastatique et un taux de mortalité réduits par rapport à ceux ayant subi d'autres types de biopsies. [118].

En somme, selon Tran [119] L'élément clé de toutes ces méthodes est d'obtenir un échantillon suffisamment représentatif, permettant un diagnostic définitif (y compris la mesure de l'indice de Breslow) ou l'exclusion du mélanome par un anatomo-pathologiste expérimenté.

Dans notre étude, dans la majorité des cas soit 76%, le type de prélèvement utilisé était la biopsie-exérèse, et seulement 20% des prélèvements étaient des biopsies.

b. Type histologique :

Selon les données des études internationales, Le mélanome à extension superficielle (SSM) constitue 70 % des cas de mélanome et concerne plus spécialement des sujets âgés de 40 et 50 ans avec des sites de prédilection au niveau de la jambe pour la femme et du dos pour l'homme, le 2ème sous-type histologique de mélanome est le mélanome nodulaire et représente moins de 20% des mélanomes [120].

Le mélanome acro-lentigineux ne représente que 4 à 10 % de mélanomes cutanés dans des populations blanches mais il est beaucoup plus fréquent chez les noirs et les Asiatiques [112]. Ce type de mélanome est plus fréquent dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, il a été nommé acral à cause de sa prédilection pour les parties

distales du corps, particulièrement les zones palmoplantaires, le lit et le pourtour unguéal.

Le type histologique le plus fréquent dans notre étude était le mélanome acrolentigineux qui présentait 76%, ensuite le mélanome à extension superficielle SSM présentait 12% et on a noté 2 cas du mélanome nodulaire soit 8% et 1 seul cas du mélanome Desmolastique soit 4%.

Tableau 17: Pourcentage de mélanome acrolentigineux.

<u>Auteurs</u>	<u>Pourcentage du mélanome acrolentigineux %</u>
Stefano Rosso Italie 1986–2005 [121]	5,17
Kosnstavtinos Grèce 1999–2002 [122]	22
Eduardo Nagore Espagne 1983–2001 [99]	5,3
Marrakech 1996–2006[123]	52
Bennouna–Biaz Maroc 1973–1994 [66]	19,9
Notre série	76%



Figure 64:(A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré
[124]

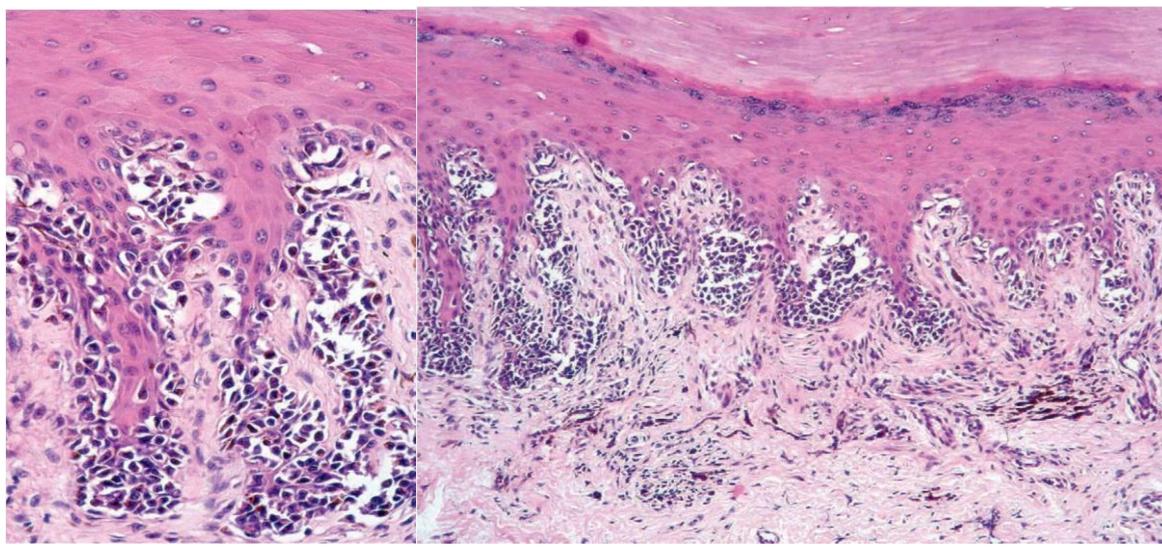


Figure 65:Aspect histopathologique d'un mélanome acro-lentigineux : On peut observer une acanthose irrégulière, une hypergranulose et une hyperkératose. Les cellules de la tumeur sont hyperchromatiques et distribuées selon un modèle lentigineux. Le derme est cicatrisé et présence de mélanophages bien visibles et de cellules inflammatoires chroniques. Présence d'atypies nucléaires.[124]

2. Épaisseur de la tumeur :

- Indice de Breslow :

En 1970 Breslow a établi une corrélation entre l'épaisseur de la tumeur et le pronostic de mélanome, il s'agit du principal marqueur pronostic dans le mélanome [125] qui permet la mesure directe de l'épaisseur tumorale à l'aide d'un micromètre oculaire, au niveau de la zone la plus épaisse de la couche granuleuse de l'épiderme.

Selon des études menés a CHU IBN ROCHD de Casablanca en 2021 et à l'hôpital Saint-Louis à Paris en 2003 ; il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale, l'apparition de métastases ganglionnaires et le délai moyen de survie [84], [126]. L'indice de Breslow constitue donc le facteur pronostic majeur dans plusieurs études comme dans la littérature.

Dans notre série, L'indice de Breslow était $> 4\text{mm}$ chez 84% de la population, $]2\text{mm}, 4\text{mm}]$ chez 12% et $]1\text{mm}, 2\text{mm}]$ chez 4%.

Niveau de Clark :

En 1969 Clark et Al. Ont défini cinq niveaux d'invasion de mélanome dans la peau, ce facteur pronostic permet de déterminer le degré d'invasion tumorale à travers les différentes couches de la peau ainsi on distingue [84] :

- Niveau I : Intraépidermique
- Niveau II : Envahissement discontinu du derme papillaire
- Niveau III : Invasion de la totalité du derme papillaire •
- Niveau IV : Envahissement du derme réticulaire •
- Niveau V : Invasion de l'hypoderme.

Le niveau de Clark constitue un élément pronostic très important, ainsi le risque de décès au cours du mélanome est fortement lié à l'augmentation du niveau de Clark [127].

D'autres études, cependant, ont démontré que la signification pronostique des niveaux de Clark n'est pas aussi puissante que le degré de Breslow, ainsi le niveau de Clark est significatif seulement pour les tumeurs dont l'épaisseur est moins de 1 mm [127].

Dans notre série, le niveau de Clark était IV chez 48% des patients, V chez 40% et III chez 12%.

3. Critères du diagnostic de malignité :

Affirmer la malignité dépend de deux types de critères :

- **Critères architecturaux :**

La majorité des mélanomes peuvent être différenciés des nævus bénins en utilisant des critères morphologiques tels que l'asymétrie des contours latéraux, l'épidermotropisme pagétoïde s'étendant au-delà des limites dermiques, la présence de polymorphisme cellulaire, et l'absence de maturation des cellules en profondeur dans le derme [125], ainsi que l'invasion des couches superficielles du stratum malpighien et la présence d'éventuels embolus vasculaires ou extension neurotrophe[84].

- **Critères cytologiques :**

Constituent les éléments les moins importants : atypie cellulaire, polymorphisme cellulaire et présence de mitose.

La notion d'atypie cellulaire est subjective, les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes. Les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme. Les mélanomes à cellules ballonnisées sont rares.

La présence de mitoses est significative, celles-ci sont parfois atypiques, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

En cas de doute, les immunomarquages par l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme l'anti-proteine S100 ou mieux encore l'anti-HMB45 ou l'anti-Ki67 servent pour différencier le mélanome des autres tumeurs.

Dans notre série, le nombre de mitoses est en moyenne : 10 mitoses / 10 champs. Il varie de 5 à 24 mitoses / 10 champs.

4. L'Ulcération :

Définie histologiquement par une destruction d'épiderme par des cellules tumorales [128], la présence de l'ulcération est due à l'ischémie secondaire à la croissance rapide de la tumeur, ainsi la présence de l'ulcération est un élément péjoratif [129].

Dans notre série, l'ulcération est présente chez 17 patients soit 68 % des cas contre 8 patients sans ulcérations (32% des cas).

VI. Bilan d'extension :

1. Clinique :

L'interrogatoire recherche des éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que les douleurs osseuses, les céphalées....

Un examen clinique complet est effectué en commençant par l'examen de l'ensemble du tégument y compris le cuir chevelu et les muqueuses, l'examen des aires ganglionnaires et la palpation abdominale, cet examen a un triple objectif, ainsi il permet de rechercher un deuxième mélanome associé.

En effet, la fréquence des mélanomes multiples varie de 1,2 à 3,3%, le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier. Il recherche aussi une extension locorégionale, voire à distance, enfin il permet l'initiation à l'auto surveillance [84] [130].

2. Statut ganglionnaire :

E. Zettersten et al ont démontré que le statut ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant pour prédire la survie des mélanomes épais de plus de 4mm. Ainsi, la survie à 5 ans est de 60% si les ganglions sont indemnes et 30% s'ils sont atteints.

L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence, cependant, les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires [131].

La découverte d'une adénopathie de l'aire de drainage, contemporaine du diagnostic initial du mélanome primitif, par l'examen clinique ou l'échographie est exceptionnelle ; après confirmation histologique, on parle de localisation secondaire ganglionnaire macroscopique, de métastase ganglionnaire, ou d'extension ganglionnaire détectée cliniquement. Cette situation doit faire orienter le malade vers une prise en charge hospitalière d'emblée.[132]

L'extension microscopique, ou extension cliniquement occulte, est en revanche beaucoup plus fréquente. Seul le prélèvement chirurgical du ganglion sentinelle préalablement repéré par un traceur radioactif ou un colorant peut la mettre en évidence.

La recherche du ganglion sentinelle est devenue essentielle : un ganglion sentinelle positif, micro-métastatique, est en effet un marqueur de mauvais pronostic et classe ce mélanome en stade III. [132]

3. Échographie des aires ganglionnaires :

L'échographie est fiable dans la détection des ganglions envahis. La sémiologie échographique du ganglion métastatique est celle d'un ganglion hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène. Le seul signe doppler intéressant est la disparition des vaisseaux hilaires et parfois une perfusion périphérique.

Si le ganglion est échographiquement envahi, une biopsie chirurgicale confirme le diagnostic avant curage. Si le ganglion est échographiquement douteux, un contrôle échographique à quatre semaines est demandé et une cytoponction peut être proposée. [133]

Des études soulignent l'avantage de l'échographie ganglionnaire par rapport à la palpation. En combinaison avec la cytoponction, l'échographie est largement utilisée, notamment dans certains pays européens, tant avant la biopsie du ganglion sentinelle que lors du suivi. La sensibilité de l'échographie pour détecter un ganglion sentinelle positif avant l'intervention chirurgicale varie entre 39 % et 79 %, avec une spécificité de 100 %. Chez les patients présentant une cytologie positive, la biopsie du ganglion sentinelle peut être évitée en procédant directement au curage ganglionnaire. En effet, les seules métastases curables dans le mélanome sont les métastases ganglionnaires loco-régionales, qui doivent être traitées par curage chirurgical, d'autant plus efficace que le nombre de ganglions envahis est faible, d'où l'importance du diagnostic précoce.[134]

L'échographie de contraste est indiquée dans les cas de récurrence locorégionale de mélanome du membre initialement atteint, lorsque la tumeur est non opérable et sans métastases à distance. Cette technique permet de détecter et de quantifier les modifications précoces de la perfusion tumorale après chimiothérapie.

Dans notre série, tous les patients 100% ont bénéficié d'une échographie des aires ganglionnaires avant le curage ganglionnaire.

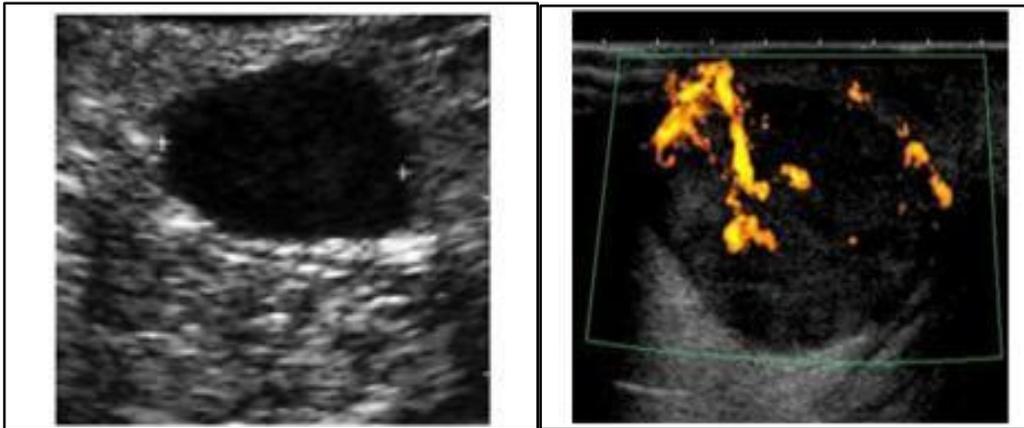


Figure 66:Aspect échographique d'un ganglion inguinal métastatique du mélanome hypertrophié, sphérique, très hypoéchogène, avec perte du hile hyperéchogène (A), avec signal doppler diffus (B). (S Chagnon) [135]

4. Scanner cranio-thoraco-abdomino-pelvien :

La TDM est la méthode radiographique la plus fiable pour évaluer les métastases thoraciques. Elle joue un rôle important dans la détection des adénopathies médiastinales et hilaires, souvent associées à des lésions parenchymateuses et/ou à une propagation lymphatique. La TDM est plus spécifique que les radiographies standards pour l'évaluation des lésions de la moelle et est particulièrement utile pour identifier les lésions lytiques qui ne sont pas toujours visibles à la scintigraphie osseuse.[133]

Les métastases du mélanome peuvent se localiser partout, y compris dans des zones telles que la parotide, le rétropéritoine, la paroi digestive, la graisse sous-cutanée, ce qui nécessite une analyse approfondie, elles sont souvent hypervascularisées, d'où l'importance de réaliser des scanners triphasiques incluant un temps artériel pour les régions thoracique, abdominale et pelvienne, afin d'en améliorer la fiabilité.

Une augmentation significative de la taille des métastases non traitées en 1 à 2 mois est généralement observée. La détection systématique des métastases cérébrales est cruciale, car elle peut entraîner un ajustement du traitement, notamment un changement de chimiothérapie et/ou une radiothérapie stéréotaxique.[136]

Dans notre série, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous nos patients soit 100% et a objectivé des métastases ganglionnaires dans l'étage cervical, thoraciques et abdomino-pelvien. Des métastases pulmonaires ont été retrouvées dans 28% des cas , hépatiques (12%) ,osseuses (16% des cas) et rénales chez un seul patient (soit 4%).

Une TDM cérébrale a été réalisée chez la totalité des patients et a objectivé des métastases cérébrales dans 8% des cas.

5. La tomographie par émission de positrons :

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique d'imagerie médicale qui permet d'examiner l'ensemble du corps en une seule séance, ce qui est particulièrement utile pour le mélanome, qui présente souvent des métastases précoces réparties de manière quasi aléatoire dans tout le corps. La TEP permet de visualiser les sites tumoraux grâce à leur caractère hypermétabolique, se traduisant par une augmentation de la captation et de la consommation du glucose. Un analogue du glucose marqué, le fluorodeoxyglucose (18FDG), est injecté puis détecté à l'aide d'une gamma-caméra.[133]

Le PET scan est moins sensible que la TDM pour détecter les petites métastases pulmonaires et moins performant que l'IRM pour les métastases cérébrales.

Cependant, il est plus efficace pour identifier les métastases dans le médiastin, la région abdominale, la peau, les ganglions lymphatiques, les muscles et les os. Les faux positifs peuvent être causés par des lésions inflammatoires, telles que les sites opératoires récents, ainsi que par des tumeurs bénignes.[137]

Le PET scan est indiqué en cas de :

- Atteinte ganglionnaire (N+)
- Confirmation de métastase unique
- Métastase(s) en transit
- Cas particulier : à présenter en RCP
- Un indice de Breslow > 4mm pourra faire l'objet d'une discussion en RCP.

Dans notre série, La tomographie par émission de positons a été demandée chez 8 patients, réalisée chez 2 patients seulement (soit 8%), non réalisée chez le reste par manque de moyens.

- Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IA et IB :**
- Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ;
 - Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé (avis d'expert).
- Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIA et IIB :**
- Examen clinique complet ;
 - Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage (avis d'experts)
- Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIC et IIIA :**
- Examen clinique complet ;
 - Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage stade IIC ;
 - En option : examen d'imagerie par scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDG-TEP-TDM, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage en stade IIIA (Si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage ganglionnaire dans les stades III A, le bilan d'extension par imagerie peut être justifié pour éviter une chirurgie morbide si une maladie métastatique à distance est mise en évidence. L'imagerie servira d'examen de référence dans la suite du suivi.)
- Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIIB et IIIC :**
- Examen clinique complet ;
 - Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (la réalisation d'un examen d'imagerie est recommandée avant un geste chirurgical tel que le curage ganglionnaire. Cet examen peut permettre de détecter une atteinte ganglionnaire en dehors de l'aire conventionnelle conviendra d'éliminer une métastase distante synchrone de l'atteinte ganglionnaire par un 18FDG-TEP-TDM ou un scanner TAPC. Toute lésion suspecte à distance découverte par ces examens modifiant l'attitude sur les ganglions métastatiques, requiert une confirmation histologique chaque fois que cela est médicalement indiqué.).

Figure 67: Bilan initial du mélanome selon les recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé, intéressant la prise en charge du mélanome stades I à III, actualisées en 2016 [134]

6. Place de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du corps entier est une méthode plus récente qui permet d'explorer l'ensemble du corps en une seule séance. Elle bénéficie de récentes avancées, telles que la séquence de diffusion, qui repose sur le mouvement des molécules d'eau et offre une approche fonctionnelle des tissus.

L'imagerie de diffusion produit une image scintigraphique, d'abord blanche sur fond noir, puis inversée en vidéo, noire sur fond blanc, ce qui facilite la détection des anomalies.[138]

Une étude prospective réalisée en 2006 par le CHU de Nancy a évalué les capacités de détection et de caractérisation de l'IRM corps entier avec séquence de diffusion dans le cadre du bilan des localisations secondaires du mélanome. Cette étude a comparé l'IRM aux techniques de dépistage couramment utilisées, telles que le scanner et la morpho TEP. Les résultats ont montré que l'IRM était supérieure au scanner et à la morpho TEP pour détecter les métastases osseuses, hépatiques et cérébrales. En revanche, le scanner était plus performant en raison de sa résolution spatiale pour les métastases pulmonaires, tandis que la morpho TEP surpassait l'IRM pour la détection des adénopathies et des lésions des parties molles. Cependant, la séquence de diffusion de l'IRM, particulièrement sensible dans ces localisations, a réduit l'écart de performance entre les deux techniques.

L'association de l'IRM corps entier à un scanner permet de compenser la faible sensibilité de l'IRM pour les localisations pulmonaires, offrant ainsi de très bonnes performances avec une sensibilité de 91,18 % et une spécificité de 97,5 %.

D'après l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'IRM cérébrale est un examen obligatoire pour les patients au stade IV du mélanome, recommandé de manière facultative au stade III, et non utilisé pour les patients aux stades I et II. Toutefois, en raison des contraintes financières et de l'accès limité aux appareils d'IRM, la tomодensitométrie (TDM) demeure l'examen de référence.

Dans notre série, une IRM corps n'était demandée chez aucun de nos patients, par contre une IRM hépatique a été demandée chez un seul patient (4%) qui présentait des lésions d'allure suspecte sur la TDM abdominale et une IRM cérébrale a été réalisée chez 3 patients (12%) afin de mieux caractériser les lésions cérébrales retrouvées sur la TDM.

7. La technique du ganglion sentinelle : [1]

Le ganglion sentinelle est défini comme le premier relais ganglionnaire qui reçoit la lymphe directement en provenance de la tumeur. À ce titre, plusieurs ganglions sentinelles peuvent coexister pour une même tumeur. Le repérage pré ou per opératoire devra donc être en mesure d'identifier le ou les ganglions sentinelles afin de diriger la topographie et l'étendue du geste chirurgical.

La technique du ganglion sentinelle a été initialement conçue pour prédire l'envahissement ganglionnaire régional, sans recourir au curage ganglionnaire systématique, plus invasif.[139] En effet, celui-ci n'avait pas permis d'améliorer la survie des patients atteints de mélanome. [140], [141]

De même, bien que le curage sélectif n'ait pas démontré d'efficacité en termes de survie spécifique, il contribue à prolonger la survie sans récurrence.[142] La technique du ganglion sentinelle possède une valeur pronostique, facilitant ainsi la sélection de groupes de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant actuellement en cours d'investigation.

L'essai MSLT-1 de Morton portant sur 1269 mélanomes malins cutanés a donné ses résultats en 2006. Il s'agissait de mélanomes de l'ensemble du corps. [143]

Chez les patients présentant un mélanome de taille intermédiaire (1,2 - 3,5 mm), ceux ayant bénéficié d'une exérèse large avec recherche du ganglion sentinelle (et curage ganglionnaire si le ganglion sentinelle est positif) ne montrent pas de différence significative en termes de survie spécifique par rapport à ceux ayant eu une exérèse large suivie d'une observation clinique, avec un curage thérapeutique retardé si nécessaire.

En revanche, une amélioration de la survie sans récurrence à 5 ans a été observée dans le groupe ayant subi une recherche du ganglion sentinelle, qu'elle soit suivie ou non d'un curage ganglionnaire immédiat (78% après recherche du ganglion sentinelle contre 73% après observation, $p=0.009$). Parmi les patients ayant bénéficié de la recherche du ganglion sentinelle, le statut de ce ganglion représente le facteur pronostique le plus important pour la survie sans récurrence. [144] [145]

Un autre essai en cours, le MSLT-II aux États-Unis, est un essai randomisé portant sur les patients présentant un ganglion sentinelle positif. Les patients sont répartis entre deux groupes : l'un reçoit un curage ganglionnaire, tandis que l'autre est suivi à long terme par échographie ganglionnaire. Le suivi s'étend sur dix ans. Cet essai devrait permettre de clarifier l'impact du curage ganglionnaire sur la survie à long terme. Cette technique est également recommandée pour les patients présentant une pathologie isolée de stade III en transit. Cependant, bien que le ganglion sentinelle soit un outil fiable de stadification, son influence sur la survie globale des patients dans cette catégorie reste incertaine. [146]

8. Marqueurs tumoraux :[147]

Le sang constitue une source incontestable de biomarqueurs, dont la présence peut refléter le processus néoplasique chez un individu. Par définition, les marqueurs tumoraux ne sont pas fixes et leur expression évolue au fil du temps, en fonction de l'état général du patient, de la progression de la tumeur et des traitements reçus.

→ La protéine S100 β :

La protéine S100 β est une protéine acidophile et thermolabile, composée de deux sous-unités, initialement découverte dans le système nerveux central des mammifères, puis plus tard dans des cultures de mélanocytes. Elle est exprimée dans divers types cellulaires, tels que les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées.

Le dosage sérique de la protéine S100 β constitue un indicateur de survie sans récurrence dans le mélanome, et représente également un marqueur pronostique chez les patients au stade métastatique. Cependant, pour les stades I et II, et notamment chez les patients ayant déjà subi une exérèse chirurgicale du mélanome, cette protéine n'a pas de valeur pronostique.

Étant donné la forte corrélation entre la concentration sérique de la protéine S100 β et la charge tumorale, elle est utilisée comme marqueur de surveillance pour évaluer la réponse au traitement chez les patients au stade métastatique. Toutefois, elle n'est pas un bon indicateur de la réponse au traitement dans les stades I, II et III. De plus, elle a montré ses limites dans l'identification des patients présentant des micrométastases ganglionnaires détectées par la méthode du ganglion sentinelle.

→ **Le lactate déshydrogénase (LDH) :**

La LDH (lactate déshydrogénase) est considérée comme le marqueur pronostique le plus puissant dans le mélanome métastatique. Identifiée en 1954, elle est un marqueur aspécifique qui augmente en fonction de la charge tumorale dans diverses pathologies, y compris le mélanome. Sa concentration plasmatique apparaît comme un facteur pronostique indépendant chez les patients en stade IV. Des études multivariées comparant la LDH et la S100 β montrent que la LDH est le facteur pronostique indépendant le plus déterminant dans les stades IV du mélanome.

Les valeurs normales de LDH chez l'adulte varient entre 190 et 430 UI/l si le dosage est effectué à 37°C (les valeurs étant plus faibles si le dosage est réalisé à 30°C). Des élévations de LDH sont observées dans divers cas, tels que : grossesse (surtout au 2^e et 3^e trimestre), infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, maladies musculaires, dystrophies, myopathies inflammatoires, hépatites, cirrhoses, cholestases, cancers du foie, lymphomes, leucémies, certaines anémies, infarctus rénal, états de choc, brûlures, interventions chirurgicales, comas, collagénoses, rejets de greffes, et certaines tumeurs. De plus, certains médicaments, comme les antiépileptiques et la D-pénicillamine, peuvent interférer avec le dosage.

En raison de sa valeur pronostique, de sa méthode de détection simple, la concentration sérique de LDH est le seul marqueur moléculaire inclus dans la classification actuelle du mélanome de l'AJCC pour les stades IV.

9. Classifications du mélanome :

Six classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome.

Les buts de ces classifications sont :

- Identifier des groupes à risque qui partagent un profil évolutif commun.
- Avoir des critères objectifs pour la décision thérapeutique.
- **Classification du MD Anderson**, utilisée surtout pour les travaux consacrés aux thermochimiothérapies des membres et actuellement moins employée[148];
- **Classification en trois stades** principalement utilisée en Europe. Le système original de Goldsmith (1979) a été modifié en 1993 par Mastrangelo
- **Classification de l'Union internationale contre le cancer TNM UICC (1978)** actuellement peu utilisée ;
- **Classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (1983)** [148].
- **Classification TNM de l'AJCC (Buzaid 1997)** : cette classification tient compte des principaux facteurs cliniques, histopronostiques, d'évolutivité à savoir :
 - L'épaisseur de Breslow avec les bornes 1, 2, 4 mm ;
 - La présence ou absence d'ulcération ;
 - La présence ou absence de métastases lymphatiques, régionales (Satellites, microsattellites, en transit) ;
 - La présence ou absence de ganglions atteints ;
 - La présence ou absence de métastases à distance.

Cette classification ne tient pas compte du niveau de Clark [84].

Tableau 18: Classification clinique des stades évolutifs du mélanome[84]

Stades	Critères
I	<ul style="list-style-type: none"> - IA T ≤ 1 mm sans ulcération - IB T ≤ 1 mm avec ulcération <li style="padding-left: 20px;">T > 1 mm et ≤ 2 mm sans ulcération
II	<ul style="list-style-type: none"> - II A T > 1 mm et ≤ 2 mm avec ulcération <li style="padding-left: 20px;">T > 2 mm et ≤ 4 mm sans ulcération - II B T > 2 mm et ≤ 4 mm avec ulcération <li style="padding-left: 20px;">T > 4 mm sans ulcération
III	<ul style="list-style-type: none"> - III A T > 4 mm avec ulcération - III B Toute T avec N+ ou M cutanées régionales
IV	<ul style="list-style-type: none"> - IV A Toute T avec N+ ou M cutanées non régionales - IV B Toute T avec M viscérales

(T : tumeur ; N : ganglion ; M : métastases)

La 6ème édition de la classification AJCC-UICC est une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique.

Cette 6ème classification a été validée par une analyse pronostique concernant 17 600 malades suivis de manière prospective. Les points nouveaux sont la prise en

compte de l'ulcération de la tumeur primitive et du statut du ganglion sentinelle (s'il est pratiqué). Elle permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques [131].

Tableau 19: Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6ème édition [149].

<u>Stades</u>	<u>Critères</u>
IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a) ; N0, M0
IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a) ; N0, M0
IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a) ; N0, M0
IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b) ; N0, M0 Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0

IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a) ; M0
IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c) ; M0 Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c) ; M0
IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions Lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

VII. Traitement :

1. Moyens thérapeutiques :

a. Exérèse chirurgicale :

La chirurgie est le traitement de choix du mélanome. Elle repose sur une exérèse complète et large de la tumeur primitive. Il est recommandé d'effectuer une exérèse complète et de pleine épaisseur afin de pouvoir déterminer de façon fiable la nature histologique de la lésion et, la profondeur de l'envahissement en termes d'indice de Breslow et de niveau de Clark.

Il est essentiel de maintenir une marge macroscopique saine d'au moins 2 mm autour de la lésion. L'analyse anatomopathologique extemporanée n'est pas recommandée en raison d'un taux élevé de faux négatifs. De plus, la congélation de la pièce altère l'analyse définitive et complique l'évaluation précise de l'épaisseur de la lésion. [150].

Après confirmation histologique, le diagnostic de mélanome cutané nécessite l'exérèse de la cicatrice avec des marges de sécurité latérales, constituées de tissu sain. Cette approche vise à prévenir une éventuelle propagation de micro-métastases issues de la tumeur primitive, transmises par voie sanguine ou lymphatique.

Ces marges d'exérèse ont pour objectif principal d'éliminer d'éventuelles micro-métastases locales et de réduire le risque de récurrence, tant locale qu'à distance. Par le passé, des marges très larges étaient recommandées, entraînant une morbidité significative. Cependant, de nombreuses études ont permis de définir des techniques plus conservatrices, moins invasives sur les plans esthétique et fonctionnel, tout en garantissant un pronostic équivalent.[150].

L'exérèse élargie de la cicatrice doit être effectuée environ trois semaines après la biopsie-exérèse. Ce délai permet d'éviter que les réactions inflammatoires et cicatricielles survenant dans les semaines suivant la biopsie n'interfèrent avec la détection du ganglion sentinelle. Un délai plus long entre la biopsie-exérèse et l'exérèse élargie n'affecte pas le pronostic, à condition qu'il ne dépasse pas deux mois. [150].

Dans notre série, tous nos patients ont été traités chirurgicalement, l'acte chirurgical a consisté soit en une exérèse carcinologique de la lésion tumorale ou une amputation du segment atteint suivi d'un curage ganglionnaire. Le traitement de référence pour nos patients a consisté en une exérèse carcinologique, suivie d'un contrôle anatomopathologique avant toute procédure de reconstruction complexe.

Les marges de sécurité pour l'exérèse variaient de 2 à 3 cm en fonction du stade d'évolution de la tumeur. Les marges d'exérèse étaient saines dans 76%.

b. Curage ganglionnaire :

En présence d'une atteinte ganglionnaire suspectée cliniquement ou échographiquement, la première étape consiste en l'exérèse du ganglion concerné. L'examen extemporané de ce ganglion permet de réduire le besoin de deux interventions successives.

En cas d'adénopathie cliniquement suspecte, la biopsie à l'aiguille fine constitue une méthode efficace pour confirmer la positivité. Si les résultats ne sont pas concluants, une biopsie-exérèse de l'adénopathie devient indispensable. [151].

Après confirmation histologique d'une atteinte ganglionnaire, un curage ganglionnaire carcinologique complet de l'aire de drainage concernée doit être réalisé.

Dans le cas d'une atteinte ganglionnaire inguinale, le choix entre un curage limité à la zone inguinale ou étendu à la région inguino-iliaque reste débattu. La présence d'une atteinte iliaque identifiée sur l'imagerie préopératoire impose un curage inguino-iliaque. Toutefois, d'autres facteurs, tels que le nombre de ganglions inguinaux atteints, la masse tumorale, et la rupture capsulaire, doivent également être pris en considération. Un curage limité en présence d'une forte masse tumorale est associé à un risque accru de récurrence régionale.

En cas d'atteinte ganglionnaire microscopique détectée dans le ganglion sentinelle, le bénéfice d'un curage ganglionnaire complet reste incertain. Environ 20 % des patients présentent une atteinte des ganglions non sentinelles associée, mais les facteurs prédictifs de cette atteinte sont encore mal définis. Des essais thérapeutiques sont en cours pour mieux évaluer cette situation. Dans l'attente de nouvelles données, il est habituel de proposer un curage ganglionnaire systématique dans ce contexte.

Les recommandations actuelles du SOR 2005 préconisent un curage ganglionnaire régional chez les patients atteints de mélanome cutané avec une atteinte ganglionnaire clinique de stade N1 ou supérieur, ainsi que chez ceux dont le ganglion sentinelle est positif. [152].

La réalisation d'un curage ganglionnaire doit être précédée d'un bilan d'extension visant à détecter d'éventuelles métastases à distance. En présence de métastases viscérales, l'indication du curage devient palliative plutôt que curative.[152].

DESCRIPTION DES ÉTUDES

- **Étude de Faries 2017 :**

Au cours d'une étude de Faries publiée en 2017 dans *The New England Journal of Medicine*, [153] un essai randomisé MSLT-II a comparé, chez des sujets atteints de mélanome avec envahissement ganglionnaire microscopique, la réalisation d'un curage ganglionnaire immédiat à une surveillance échographique avec éventuel curage en cas de récurrence. La survie spécifique n'était pas augmentée dans le groupe qui bénéficiait du curage, mais le taux de contrôle régional de la pathologie l'était. Les résultats de cet essai MSLT-II et l'arrivée prochaine des traitements adjuvants entraîneront probablement une diminution des indications du curage ganglionnaire au stade macroscopique. [154] Selon les conclusions de la littérature établies lors d'une étude à propos des recommandations de prise en charge des mélanomes [155], aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après excision 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 NO [156].

- **Méta-analyse de Lens :**

La méta-analyse de Lens et al. a évalué l'impact du curage ganglionnaire prophylactique sur la survie globale chez les patients porteurs d'un mélanome sans métastases ganglionnaires cliniquement décelables. 4 essais randomisés ont été inclus, un total de 1 704 patients. [157]

– Survie globale : Aucun des 4 essais randomisés n'a montré de bénéfice en faveur du curage. [158] La méta-analyse n'a retrouvé aucune différence de survie à 5 ans

entre le curage ganglionnaire et l'absence de curage ganglionnaire (odd ratio = 0,86 [IC95 : 0,68–1,09]) [157]

Tableau 20:Essais randomisés : curage ganglionnaire systématique ou retardé [158]

Tableau – Curage ganglionnaire prophylactique : essais randomisés.

Références périodes	Effectifs	Métastases identifiées dans le bras curage	Localisations	Survie globale à 5 ans	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89] 09/1967-01/1974	553 (267 vs 286)	20 % (54/267)	Membres	69 % vs 68 % (ns)	8,2 ans
Sim <i>et al.</i> (1986) [87] 1972- <i>np</i>	171 (62 vs 55 vs 54) 3 bras (pas de curage, curage décalé, curage immédiat)	np	Tronc, membres	(ns)	4,5 ans
Balch <i>et al.</i> (2000) [86, 93] 1983-1989	740 (379 vs 361)	np	Tous sites	86 % vs 82 % (ns) ^a 77 % vs 73 % ^b (ns)	10 ans
Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] 1982-1989	240 (122 vs 118)	22 % (27/122)	Tronc	52 % vs 62 % (ns)	11 ans

^a survie globale à 10 ans ; ^b analyse en sous-groupe : 552 patients < 60 ans (88 % vs 81 % ; p = 0,04) ; 403 patients < 60 ans et sans ulcération (95 % vs 84 % ; p = 0,01) ; 335 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm (96 % vs 86 % ; p = 0,02) ; 284 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm et sans ulcération (97 % vs 87 % ; p = 0,005) ; ns : non significatif ; vs : versus.

Tableau – Curage ganglionnaire immédiat versus curage ganglionnaire retardé ou absence de curage.

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [84]
Types de méta-analyse	Données publiées
Recherches bibliographiques périodes	Multibase Jusqu'en 02/2001
Critères de jugement principal	Survie globale
Critères de jugement secondaire	–
Essais inclus	3 essais randomisés Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] Balch <i>et al.</i> (2000) [86] Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89]
Effectifs inclus	1 533 patients (768 versus 765)
Essais exclus	Sim <i>et al.</i> [87] : données insuffisantes disponibles dans la publication
Survie globale	OR = 0,85 [IC95 : 0,68-1,09] (ns)
Conclusions des auteurs	Cette méta-analyse [...] ne montre aucun bénéfice statistiquement significatif pour les patients ayant eu un curage ganglionnaire systématique. Les essais inclus dans cette méta-analyse contiennent des biais importants. La réponse à la question posée n'est pas disponible pour tous les types de patients et les résultats ne permettent pas d'exclure un possible bénéfice pour certains sous-groupes de patients.

CGS : curage ganglionnaire systématique ; OR : odd ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

Conclusion de la littérature :

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 NO (niveau de preuve A).

Au stade de métastases ganglionnaires : Le curage ganglionnaire reste le traitement de référence. La chirurgie doit compter au moins un curage de l'aire ganglionnaire atteinte mais il n'y a pas de consensus quant à la nécessité d'élargir le curage aux aires ganglionnaires adjacentes.

Recommandation du groupe de travail : En l'absence de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes des stades I à II, le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé (niveau de preuve A). Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, il n'y a à ce jour aucun argument pour privilégier un curage immédiat ou différé lors de la rechute clinique. Le groupe de travail propose de poursuivre l'attitude actuelle la plus souvent réalisée d'un curage immédiat (avis d'expert).

Dans notre série, Le curage ganglionnaire est réalisé chez les 25 patients (100 %) : 76% ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de nécessité (les ganglions lymphatiques sont cliniquement envahis) .

c. Curage ganglionnaire régional ou exérèse du ganglion sentinelle ?

L'étude rétrospective du John Wayne cancer institute (JWCI) a cherché à évaluer l'impact clinique de l'exérèse du ganglion sentinelle. [159] Il s'agit d'une analyse sur série appariée du John Wayne cancer institute (JWCI) qui a comparé le curage ganglionnaire régional à l'exérèse du ganglion sentinelle (suivie d'un curage en cas de ganglion sentinelle positif) [160].

Le taux global de récurrence, la survie sans récurrence et la survie globale n'ont pas été significativement différents selon la procédure employée (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire régional). L'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique. Son impact sur la survie et/ou la survie sans récurrence n'est actuellement pas évaluée de manière satisfaisante. Le statut du ganglion sentinelle pourra éventuellement permettre d'identifier une sous-population de patients présentant un risque significativement augmenté de récurrence.

– **Valeur pronostique du ganglion sentinelle** : 11 études ont évalué la valeur pronostique du ganglion sentinelle sur le taux de récurrence et/ou la survie sans récurrence et/ou la survie globale. Le suivi médian a varié de 16 mois à 72 mois (Tableau VIII). [131]

– **Taux de récurrences** : 7 études ont évalué le taux de récurrence. Pour les patients dont l'analyse du ganglion sentinelle s'est révélée positive, le taux de récurrence a varié de 15,5 % à 55 % selon les études versus 6,1 % à 41 % pour les patients qui présentaient un GS négatif.

– **Facteur pronostique sur la survie sans récurrence** : 8 études ont évalué l'impact du statut du ganglion sentinelle sur la survie sans récurrence chez des patients porteurs de mélanomes sans envahissement ganglionnaire (stades I et II). Le statut du ganglion sentinelle a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récurrence dans toutes les études en analyse multivariée. La survie sans récurrence a été plus élevée chez les patients pour lesquels l'évaluation histologique du ganglion sentinelle s'est révélée négative.

Tableau 21:-22 : recommandations de l'exérèse du ganglion sentinelle [160]

Tableau 21 – Valeurs pronostiques du statut du ganglion sentinelle.

Références période	Effectifs	Caractéristiques des patients	Statut du GS	Taux de récurrences	Survie sans récurrence	Survie	Suivi médian
Gadd <i>et al.</i> (1999) [70] 11/1993-04/1997	89	NO histologiques	89 GS-	12 %	na	na	23 mois
Jansen <i>et al.</i> (2000) [50] 10/1993-10/1998	199	NO cliniques	48 GS+ 151 GS-	38 % 10 %	58 %' 88 %' (p < 0,001)	67 %' 93 %' (p < 0,001)	32 mois
Stenius-Muller <i>et al.</i> (2001) [53, 62] 08/1993-12/1997	263	Stades I et II AJCC	52 GS+ 207 GS-	np	49 %' 91 %' (p < 0,00001)	np	48 mois
Blumenthal <i>et al.</i> (2002) [71] 1997-1998	60	Stades IB et II AJCC	11 GS+ 49 GS-	np	np	82 % 89 % (ns)	32 mois
Chao <i>et al.</i> (2002) [55] 06/1997-07/2001	1 183		233 GS+ 950 GS-	15,5 % 6,1 %	np	np	16 mois
Doting <i>et al.</i> (2002) [56] 05/1995-01/2000	200	Breslow > 1 mm	48 GS+ 149 GS-	np	66 %' 83 %' (p < 0,05)	73 %' 92 %' (p < 0,05)	np
Essner <i>et al.</i> (2002) [72] 1985-2000	113	Stades I cliniques > 4 mm	40 GS+ 73 GS-	52 % 41 %	34 %' 47 %' (p = 0,012)	50 % 60 % (ns)	31 mois
Bleicher <i>et al.</i> (2003) [73] 06/1985-12/2000	512	Breslow < 1,5 mm	25 GS+ 487 GS-	np	82 %' 95 %' (p = 0,003)	np	25 mois GS+ 45 mois GS-
Liszka <i>et al.</i> (2003) [75] 11/1997-09/2002	177	Tous stades	26 GS+ 151 GS-	np	(p = 0,0001)	(p = 0,0007)	22 mois
Vuytsteke <i>et al.</i> (2003) [60] 08/1993-12/1996	209	Stades I et II AJCC	40 GS+ 168 GS-	55 % 14 %	50 % 88 % (p < 0,0001)	67 % 92 % (p < 0,0001)	72 mois

' résultats à 3 ans ; ' résultats à 5 ans ; ' analyse sur séries appariées ; GS suivie d'un curage ganglionnaire régional uniquement en cas de GS métastatique ; CGS : patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire systématique ; na : non applicable, médiane de survie sans récurrence non atteinte ; np : non précisé ; GS+ : ganglion sentinelle positif ; GS- : ganglion sentinelle négatif.

Standards, Options et Recommandations

Exérèse du ganglion sentinelle chez les patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable

Standard

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée de façon systématique (accord d'experts).

Option

L'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés (accord d'experts).

Conclusion de la littérature : Le taux de récurrence semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif. Le statut du ganglion sentinelle semble être un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence. L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence.

Les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires. En l'absence de thérapeutique concernant cette sous population, la mise en œuvre de l'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être qu'une option, sans évidence prouvée en termes d'impact sur l'évolution de la maladie. Il n'est actuellement pas possible de déterminer si la découverte de micro-métastases par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant. Un curage réalisé en cas de ganglion sentinelle positif conduit à la détection de métastases supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études. [134], [161], [162]

d. Traitement des sites métastatiques :

En présence de maladie métastatique, l'exérèse chirurgicale des métastases doit être envisagée au cas par cas. Cette décision repose sur plusieurs facteurs, notamment la localisation des métastases, leur nombre, l'évolution de la maladie et la possibilité d'obtenir une rémission complète grâce à la chirurgie.

Chez les patients présentant une maladie à évolution lente et accessible à une chirurgie radicale, l'exérèse peut offrir une chance de rémission complète durable. Dans certains cas, des récurrences peu nombreuses et à progression lente peuvent également être traitées par des interventions chirurgicales répétées.

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie est particulièrement indiquée en présence de lésions uniques, isolées, sus-tentorielles et sans déficit moteur. Elle peut également être réalisée à visée palliative, pour améliorer le confort du patient, par exemple dans le cas de métastases cutanées gênantes ou de métastases intestinales hémorragiques ou obstructives.

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

La reconstruction est généralement réalisée simultanément à l'exérèse. Elle suit les principes généraux de la reconstruction, en utilisant des techniques adaptées à la taille, à la localisation et à la nature de la perte de substance, ainsi qu'à l'âge et à l'état général du patient. Selon les besoins, il est possible de recourir à la cicatrisation dirigée, à des sutures, à des greffes de peau, à des lambeaux locaux ou à des volets de microchirurgie.[163]

Une étude prospective portant sur 42 patients ayant subi une reconstruction après l'exérèse de mélanomes de la nuque et du visage a évalué plusieurs critères de résultats à l'aide d'une échelle ordinale (douleur, démangeaisons, couleur, cicatrisation, raideur, épaisseur et irrégularités) ainsi que la perception de l'apparence et la satisfaction des patients via une échelle visuelle analogique (EVA). L'auteur de l'étude a conclu que la perception de l'apparence par le patient est fortement corrélée au degré de détresse émotionnelle après la reconstruction, ce critère étant particulièrement important du point de vue des patients.

Par ailleurs, cette étude a révélé que les lambeaux sont les techniques de reconstruction les plus souvent privilégiées, tandis que les greffes de peau sont les moins favorisées. Concernant les mélanomes des membres inférieurs, les études

disponibles indiquent que les lambeaux cutanés constituent une option fiable, bien qu'ils n'aient pas d'impact sur la survie des patients. [164], [165]

Dans notre série, nous avons procédé à une couverture de la PDS résultant de l'exérèse large de la tumeur chez 9 patients, soit dans 36% des cas.

La couverture de la PDS réalisée étaient des greffes cutanées (autogreffe). Toutes les couvertures de PDS faites étaient réalisées en différée ; après une cicatrisation dirigée et vérification du caractère carcinologique de l'exérèse.

Une suture directe a été faite chez 6 de nos patients soit 24%.

2. Traitement adjuvant :

a. Immunothérapie :

- Ipilimumab est un anticorps monoclonal qui se lie à CTLA-4 et bloquant ainsi sa capacité à réguler l'activation des lymphocytes T, la prolifération et la fonction effectrice, il a démontré une amélioration de la survie sans progression dans des essais randomisés internationaux multicentriques chez des patients atteints d'un mélanome non résecable ou avancé, entraînant ainsi son approbation par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en 2011.

- L'Anti-PD-1 et PD-L1 : La voie de PD-1 est un médiateur clé immunoinhibitrice de l'épuisement des lymphocytes T, le blocage de cette voie peut conduire à une activation des cellules T et leur expansion avec des fonctions effectrices améliorées et il est commercialisé sous le nom Pembrolizumab.

- Lambrolizumab a reçu l'approbation accélérée en 2014 en démontrant des réponses durables chez les patients dont la maladie avait progressé après avoir reçu l'ipilimumab.

- L'interleukine-2 (IL-2) : Interféron alpha-2b à forte dose a été approuvé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 1995 pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome ayant subi une résection chirurgicale complète mais qui sont considérés comme exposés à un risque élevé de rechute (stades IIB, IIC, et III), toutefois des essais multicentriques prospectifs randomisés ont démontré que l'interféron à haute dose et l'interféron pégylé amélioreraient la survie sans rechute mais n'améliorent pas la survie globale.[166]

b. La thérapie ciblée :

Ces dernières années, une meilleure connaissance de la biologie du mélanome a permis de mettre en évidence plusieurs altérations génétiques à l'origine et au maintien de la cellule cancéreuse [167]. La voie des MAP-kinases, qui est activée dans 75 % des cas de mélanome, joue un rôle clé en impliquant une cascade de protéines kinases telles que RAF, MEK et ERK, en aval des récepteurs des facteurs de croissance et des protéines Ras. Cette activation résulte souvent de mutations dans l'oncogène N-RAS (15 % des cas) ou dans l'oncogène BRAF (50 à 60 % des cas). Ces mutations sont principalement observées dans les mélanomes de type SSM, et moins fréquemment dans les autres formes de mélanome.

La voie PI3 kinase est également une voie de signalisation significative dans le mélanome. Elle peut être activée par la délétion du gène PTEN ou par des mutations dans le gène AKT. De plus, dans certains types de mélanomes, tels que les mélanomes acro-lentigineux, muqueux ou Dubreuilh, on observe des mutations activatrices du gène codant pour le récepteur Kit dans 10 à 15 % des cas.

c. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est réservée aux mélanomes de mauvais pronostic, notamment au stade IV. De nombreux agents de chimiothérapie classiques ont été testés sans succès pour traiter le mélanome métastatique. Parmi les substances évaluées, les analogues du platine (Cisplatine et Carboplatine) ont montré des réponses objectives inférieures à 10 %, tandis que les agents ciblant les microtubules (Vinca alkaloïdes et Taxanes) font partie des régimes de polychimiothérapie. Les agents alkylants, tels que la Dacarbazine et le Temozolomide, sont actuellement les plus utilisés, bien qu'ils offrent un bénéfice très limité pour les patients.[168], [169]

Dans notre série, La chimiothérapie a été indiquée chez 14 patients (56%) et elle été palliative dans 70% des cas. Neuf patients ont reçu la Dacarbazine soit 36%.

d. Radiothérapie :**• Radiothérapie adjuvante :**

La radiothérapie permet de réduire le taux de récurrence locale, notamment chez les patients présentant une maladie régionale à haut risque, bien que l'efficacité ne soit pas clairement démontrée dans la littérature. Aucune étude randomisée n'a confirmé son intérêt. Les indications sont discutées lors de concertations multidisciplinaires, particulièrement en cas d'atteinte ganglionnaire ou de marges limites après chirurgie des mélanomes de la sphère ORL, ainsi que pour les métastases satellites. Le mélanome a toujours été considéré comme radiorésistant, et pour contrer ce phénomène, la radiothérapie hypofractionnée a été développée, sans toutefois prouver de supériorité par rapport aux schémas classiques.

La technique d'irradiation du lit tumoral consiste généralement à utiliser un faisceau direct aux électrons, accompagné d'un bolus pour assurer une couverture adéquate de la peau. Le volume irradié correspond à la cicatrice, avec une marge de 3 cm et une marge de planification PTV (Planning Target Volume) de 5 mm pour compenser les erreurs de positionnement. La dose administrée est de 54 Gy en 27 fractions, ou 30 Gy en 5 fractions. En ce qui concerne l'irradiation des ganglions, l'ensemble de l'aire ganglionnaire doit être inclus avec des marges de 7 mm, la dose étant identique à celle du lit tumoral.

Radiothérapie des métastases :

- **Métastases cérébrales** : La radiothérapie cérébrale entière constitue le traitement standard des métastases multiples issues de mélanomes, avec une dose de 30 Gy administrée en 10 fractions. En cas de métastase unique ou d'oligométastases cérébrales, un traitement complémentaire par irradiation stéréotaxique a montré une amélioration du contrôle de la maladie.

- **Métastases osseuses** : La radiothérapie des sites osseux douloureux améliore la qualité de vie dans 70 à 80 % des cas. La dose peut être de 8 Gy en une fraction unique ou de 30 Gy en 10 fractions.[133]

Dans notre série, La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage ganglionnaire positif a été indiquée chez 13 patients soit 52%.

80% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe sur l'aire inguinale homolatérale.

e. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie représente une autre option thérapeutique pour le mélanome, utilisant principalement deux molécules :

- L'acétate de mégestrol, administré en situation adjuvante pour les stades loco-régionaux, à une dose de 160 mg par jour pendant un maximum de 2 ans. Cependant, l'acétate de mégestrol n'a montré aucun effet sur l'amélioration de la survie globale ni sur la survie sans récurrence chez les patients ayant subi une chirurgie pour un mélanome cutané. [170].

- Le tamoxifène, utilisé dans les stades métastatiques, n'a aucun effet en monothérapie. Lorsqu'il est combiné avec la chimiothérapie, les résultats restent controversés. [84].

3. Indications thérapeutiques :**a. Stade de la tumeur locale :**

L'exérèse chirurgicale, réalisée en deux étapes, constitue le seul traitement curatif pour les mélanomes primitifs. Une exérèse complète permet de réaliser un examen anatomopathologique et d'obtenir un indice de Breslow précis, mesuré sur l'ensemble de la tumeur.

Une reprise d'exérèse sera effectuée pour tout mélanome confirmé par l'examen anatomopathologique, le plus tôt possible après la première intervention. Cette reprise doit respecter une marge de sécurité, déterminée en fonction de l'indice de Breslow.

Aucune chimiothérapie adjuvante ne doit être envisagée pour un mélanome localisé. Aucune étude clinique contrôlée n'a démontré l'efficacité des cytostatiques à ce stade, même pour les tumeurs les plus épaisses. Il est donc raisonnable de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante après l'exérèse d'un mélanome, ni après l'exérèse d'adénopathies envahies, sauf dans le cadre d'essais thérapeutiques. [170].

La radiothérapie et la cryothérapie peuvent être envisagées pour les patients inopérables. En particulier, la radiothérapie peut être recommandée lors du stade local de la tumeur, notamment pour les mélanomes de Dubreuilh étendus, lorsque l'exérèse chirurgicale élargie est impossible.

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé lorsque l'indice de Breslow est inférieur à 1,5 mm.

Pour les indices de Breslow supérieurs à 1,5 mm, deux options sont possibles : soit une surveillance sans traitement, soit l'administration d'interféron-alpha à faible dose (3 millions d'UI trois fois par semaine pendant 18 mois).[150] [171].

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 présentant un mélanome cutané cliniquement N0. [131].

L'exérèse du ganglion sentinelle peut être envisagée en option pour les patients présentant un mélanome de plus de 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation. [131] .

Dans notre série, tous les malades ont eu une chirurgie d'exérèse suivie d'un curage ganglionnaire. La radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage ganglionnaire positif a été indiquée chez 13 patients soit 52% ; 80% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe sur l'aire inguinale homolatérale. La chimiothérapie a été indiquée chez 14 patients (56%), palliative pour 70% des cas.

b. Stade de métastases ganglionnaires :

Ce stade peut correspondre soit à des macro-métastases ganglionnaires régionales détectées cliniquement ou par échographie, soit à des micro-métastases identifiées par l'analyse du ganglion sentinelle.

En présence d'atteinte ganglionnaire clinique ou échographique, la première intervention consiste en l'exérèse du ganglion suspect. L'examen extemporané du ganglion permet d'éviter une seconde intervention.

Après confirmation histologique de l'atteinte ganglionnaire, un curage ganglionnaire doit être réalisé.

Dans le cas d'une atteinte ganglionnaire microscopique du ganglion sentinelle, les bénéfices du curage ganglionnaire complet ne sont pas établis. Environ 20 % des patients présentent une atteinte associée de ganglions non sentinelles, mais les facteurs prédictifs de cette atteinte restent mal compris.

Après un curage ganglionnaire, aucune chimiothérapie, radiothérapie adjuvante, ni traitement par de faibles doses d'interféron n'est recommandé. Deux options sont possibles : la surveillance sans traitement ou l'administration d'interféron- α à forte dose pendant 1 an (schéma "Kirkwood"), bien que sa tolérance soit médiocre et son bénéfice controversé (par exemple, il n'est pas proposé à l'IGR). [172].

- **INF alpha au stade d'envahissement locorégional :**

- **Faibles doses :**

L'interféron- α (IFN α) à très faible dose (1 MUI) ou de très courte durée (< 3 mois) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané, quel que soit le stade. Deux essais randomisés sur cinq ont rapporté des résultats en faveur de l'IFN α à faible dose en termes de survie sans récurrence et aucun de ces essais n'a mis en évidence de résultat significatif sur la survie globale. L'IFN α à faibles doses (3 MUI) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané présentant un envahissement ganglionnaire clinique.

En revanche, l'IFN α à faibles doses (3 MUI) semble améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale [131].

- **Fortes doses :**

Un seul des trois essais randomisés a rapporté des résultats en faveur de l'IFN α à haute dose en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Une seule des

deux méta-analyses a évalué l'efficacité de l'interféron à haute dose sur le taux de récurrence et sur la survie globale. L'IFN α à hautes doses (20 MUI/m²/j en intraveineuse pendant 1 mois puis 10 MUI/m² en souscutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récurrence mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané.

L'IFN γ n'améliore pas la survie des patients atteints d'un mélanome cutané. L'association IL2 et IFN α ne semblent pas améliorer ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints de mélanomes cutanés opérés [131].

Le retentissement de l'IFN alpha à fortes doses sur la qualité de vie est important, une hospitalisation étant le plus souvent nécessaire le premier mois.

- **Doses intermédiaires :**

L'absence d'efficacité des faibles doses d'IFN au stade ganglionnaire locorégional de la maladie, associée aux résultats contradictoires sur la survie globale obtenus avec les fortes doses d'IFN et un retentissement important sur la qualité de vie a amené à tester l'intérêt des doses intermédiaires. Ainsi, l'étude EORTC 18952 portant sur 1418 patients comportait trois bras.

A= dix millions UI par jour en sous cutané cinq jours par semaine pendant quatre semaines (induction), puis dix millions UI trois fois par semaine pendant un an.

B= même dose d'induction puis seulement cinq millions UI trois fois par semaine sur une plus longue période (deux ans).

C= abstention

Les résultats préliminaires indiquent qu'il n'y a pas de différence sur la survie sans rechute entre le bras abstention et le bras A mais par contre une différence significative entre le bras abstention et le bras B en faveur de ce dernier [173].

L'interféron-alpha 2b est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique) (AMM européenne) [171]. Si une exérèse chirurgicale complète de l'adénopathie n'est pas envisageable on peut alors s'orienter, comme pour les nodules de perméation, vers une vaccination ou une chimiothérapie.

C. Stade métastatique systémiques :

La prise en charge du mélanome de stade IV est le plus souvent palliative. Elle n'a pas fait l'objet de recommandations nationales récentes. La médiane de survie est de 6 à 9 mois et paraît peu améliorée par les traitements. Toutefois, des rémissions sont obtenues chez environ 20% des malades, et 5 à 10% d'entre eux ont une survie prolongée.

•Place de la chirurgie :

Elle doit être discutée en tenant compte du siège des métastases, de leur nombre, de l'évolutivité de la maladie et de la possibilité ou non d'une mise en rémission complète par la chirurgie.

•Place de la radiothérapie :

La radiothérapie peut être utilisée en association avec la chimiothérapie dans les métastases cérébrales ou avec la chirurgie dans les localisations cérébrales uniques [174].

Après exérèse d'une métastase cérébrale, l'irradiation de l'encéphale semble améliorer le contrôle local sans modifier la survie. La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer des doses très élevées dans un faible volume. Elle est indiquée pour des métastases cérébrales non opérables de petite taille et semble améliorer faiblement la survie en cas de métastase unique et le contrôle cérébral local en cas de métastases peu nombreuses (≤ 3) [172].

Ce traitement consiste en l'irradiation de l'aire tumorale par une dose unique élevée de 15 à 20 Gy. Chez 95% des patients, on arrive ainsi à obtenir un contrôle local de la tumeur cérébrale et une amélioration de la symptomatologie neurologique. Ce taux de succès est tout à fait comparable à celui des interventions neurochirurgicales. En cas de métastase cérébrale solitaire, il est donc pertinent de peser de cas en cas la mise en oeuvre de méthodes radio chirurgicales [175].

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure en termes de bénéfice/risque sur l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome cutané [131].

Les indications d'irradiation sont très restreintes, et correspondent essentiellement à des traitements après évidemment ganglionnaire, ou à des situations de gestion palliative :

- Rupture capsulaire des adénopathies métastatiques,
 - Au moins 3 ganglions envahis ou 1 ganglion d'au moins 3 cm envahi, •
- Métastases cérébrales symptomatiques,
- Métastase osseuse douloureuse.

Les données de la littérature sont discordantes concernant les niveaux de dose et le fractionnement. Cependant, il est admis de privilégier, du fait des données disponibles tant radiobiologiques que cliniques, des doses élevées par fraction (protocoles hypofractionnés), chaque fois qu'il est possible de l'envisager sans risque de toxicité majeure à long terme. Il pourrait être retenu dans ces situations (hors métastases cérébrales) des doses par fraction de 6 Gy, administrées 2 fois par semaine, jusqu'à une dose totale de 30 Gy, et dans les autres cas, des doses par fraction de 3 Gy, 5 fractions par semaine, jusqu'à une dose totale de 45 Gy [176].

• Place des traitements systémiques :

Au stade métastatique, le traitement repose principalement sur la chimiothérapie.

La Dacarbazine reste le médicament de référence en monothérapie, avec un taux de réponse variant de 15 à 23 %. En cas de métastases cérébrales, la Fotémustine obtient des taux de réponse de 10 à 25 %.[177].

En polychimiothérapie, plusieurs combinaisons d'agents cytotoxiques ont été étudiées. Les résultats sont comparables, voire supérieurs à ceux obtenus avec la Dacarbazine seule, mais avec un risque de toxicité importante.

Les associations de cytokines, telles que l'interleukine 2 et l'interféron alpha, en combinaison avec la chimiothérapie, ont permis d'augmenter les taux de réponses objectives, mais au prix d'une toxicité significative. Toutefois, ces traitements n'ont montré aucun impact sur la survie globale.

VIII. Pronostic :

Le mélanome présente un pronostic particulièrement grave en raison de son fort potentiel métastatique et de sa résistance aux traitements chimiothérapeutiques au stade métastatique disséminé. Il est donc essentiel de pouvoir anticiper l'évolution de cette pathologie. Divers critères cliniques et histopathologiques ont été identifiés, chacun ayant un degré de valeur prédictive variable.

Cependant, les critères les plus déterminants pour le pronostic sont le stade locorégional et ganglionnaire, définis par l'AJCC, qui influencent directement la survie globale, laquelle varie selon les stades.

Tableau 22:Prédictions de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade AJCC [178]

	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Stade I	93%	85%
Stade II	68%	55%
Stade III	54%	36%
Stade IV	11%	6%

1. Critères cliniques :

Age du patient : L'âge avancé du patient est reconnu comme un facteur de mauvais pronostic. En effet, le taux de survie à 10 ans est de 88,4 % pour les patients âgés de moins de 65 ans, contre 81,8 % pour ceux âgés de plus de 65 ans. [179]

Le sexe : Le sexe masculin est également associé à un moins bon pronostic. En effet, le taux de survie à 10 ans est de 83,5 % chez les hommes, contre 85,5 % chez les femmes. Selon certaines études, ce meilleur pronostic chez les femmes pourrait s'expliquer par le fait qu'elles présentent plus fréquemment des caractéristiques favorables, notamment des tumeurs de meilleur pronostic, un indice de Breslow plus faible, un taux d'ulcération réduit, ainsi qu'une localisation tumorale plus avantageuse. [179]

Topographie : Plusieurs études ont confirmé l'existence d'une corrélation entre la localisation anatomique du mélanome et le pronostic. Elles ont démontré que les mélanomes situés au niveau de la tête, le cou et le tronc sont associés à un mauvais pronostic comparativement à ceux d'autres localisations. [180]

Site des métastases à distance : Les patients présentant des métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires bénéficient d'un pronostic relativement favorable par rapport à ceux ayant des métastases dans d'autres localisations. Les métastases pulmonaires sont associées à un pronostic intermédiaire, tandis que les autres sites viscéraux présentent un pronostic plus défavorable. [180]

Tous ces critères cliniques sont étroitement liés à un paramètre histologique majeur qui est l'indice de Breslow.

2. Critères histologiques :

a. L'indice de Breslow :

L'épaisseur tumorale est un facteur indépendant prédictif du risque de métastases ganglionnaires régionales [181], de récurrence précoce et de mortalité. Une corrélation linéaire a été observée entre l'épaisseur de la tumeur et la durée moyenne de survie pour les mélanomes mesurant moins de 6mm. Au-delà de cette épaisseur, l'augmentation du risque relatif de décès devient moins linéaire. Cependant, ce paramètre perd de sa pertinence en présence de métastases régionales ou viscérales.

Tableau 23: Probabilité de survie à 5 ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow [182].

Indice de Breslow	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
<1 mm	95%	61%
1,1 mm < IB < 2 mm	84%	74%
2 mm < IB < 4 mm	68%	57%
>4 mm	56%	44%

b. L'ulcération :

L'ulcération s'est révélée être un facteur pronostique indépendant dans de nombreuses études multivariées [183] [184]. Avec l'indice de Breslow, elle figure parmi les critères histopathologiques les plus significatifs [185] [186]

c. Le niveau de Clark :

La classification de Clark, bien que dotée d'une valeur pronostique moins bien établie que l'indice de Breslow, présente un intérêt particulier pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1 mm).

Elle distingue cinq niveaux, avec des taux de survie estimés comme suit :

- **Niveau II** : environ 95 %
- **Niveau III** : environ 85 %
- **Niveau IV** : environ 80 %
- **Niveau V** : environ 55 % [187].

d. L'index mitotique :

Diverses méthodes sont employées pour évaluer l'index mitotique des tumeurs, la plus couramment utilisée en pratique clinique étant le comptage du nombre de mitoses par 10 champs au fort grossissement (mitoses/10 HPF).

Certaines études ont mis en évidence l'impact d'un index mitotique élevé sur la survie à 5 ans : le taux de survie atteint 98,4 % en l'absence de mitoses, contre 63 % lorsque l'index mitotique est élevé [188].

e. Critères biologiques :

Les marqueurs biologiques de la progression du mélanome se divisent en trois groupes : les métabolites liés à la mélanogenèse et à ses précurseurs, les antigènes spécifiques et non spécifiques associés au mélanome, et les molécules adhésives telles que les cytokines, les protéines inflammatoires et les enzymes. Parmi les principaux marqueurs figurent :

- LDH
- Antigènes associés au mélanome : protéine S100, MIA
- CRP
- Métabolites et précurseurs de la mélanogenèse
- Marqueurs moléculaires de croissance et de dissémination tumorale : protéine KI67, cyclines A, protéine P16, protéine P53

Le rôle de ces marqueurs dans le pronostic s'est considérablement renforcé ces dernières années. Toutefois, leur position exacte nécessite encore des études prospectives supplémentaires [189] [190] [191].

IX. Résultats et évolution :

1. Évolution du mélanome :

Le mélanome reste l'un des cancers les plus redoutables vu son potentiel métastatique mais aussi à cause des moyens thérapeutiques très modestes pouvant y être proposés. Le mélanome est la plus grave des tumeurs cutanées chez l'homme. Le taux global de survie (tous stades confondus) varie entre 65 et 85 % à 5 ans selon le pays [177].

L'évolution peut se faire :

⇒ Vers la constitution de métastases en transit, puis de métastases dans les ganglions satellites, ces métastases locorégionales ne sont pas nécessairement précédées d'une récurrence locale.

⇒ Vers la constitution de métastases viscérales, en général par ordre de fréquence décroissante dans les poumons, le foie, le cerveau, le squelette. Ces métastases viscérales ne sont pas nécessairement précédées d'une récurrence locorégionale et les premières métastases peuvent être viscérales dans 18 à 27% [84].

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des traitements efficaces. Au-delà, les chances d'un traitement curatif sont quasi nulles, d'où l'intérêt du suivi des malades opérés d'un mélanome primitif.

D'une manière générale, au cours du stade local, la survenue d'une première métastase est significativement corrélée à l'indice de Breslow. Cette métastase est d'autant plus tardive que l'épaisseur de la tumeur est fine et non ulcérée.

Cependant, il existe des tumeurs avec un faible indice de Breslow qui donnent des métastases précoces [84].

Le taux de survie à 5 ans d'un mélanome non métastasé dépend de la valeur de l'indice de Breslow au moment de l'exérèse du mélanome, de la présence ou l'absence d'une ulcération : 45 % pour un mélanome de stade T4 avec ulcération et 95 % pour un mélanome de stade T1 sans ulcération.

Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire : le pronostic est lié au nombre de ganglions envahis et surtout de statut ganglionnaire (micro métastatique ou macro métastatique) et lymphatique (métastases en transit/satellites) mais aussi de l'ulcération tumorale. En fonction de ces caractéristiques, la survie globale à 5 ans s'échelonne de 14 à 79 %.

Seul le diagnostic des mélanomes in situ (stade précoce du mélanome) et des Mélanomes de faible épaisseur (indice de Breslow < 1mm) pourrait permettre de diminuer la mortalité liée à ce cancer.

2. Les complications de la chirurgie :

Les résultats d'une étude nationale organisée par les dermatologues français indiquent que le taux de complications à la suite d'exérèses chirurgicales est de l'ordre de 5%. Dans la très grande majorité des cas, les complications rapportées par cette étude ont été bénignes. Les complications bénignes les plus fréquentes sont les malaises vagues au moment de l'intervention (qui se résout spontanément) et les saignements de la plaie opératoire dans les suites de l'intervention, notamment chez les personnes qui sont déjà sous traitements anticoagulants. Comme dans toute chirurgie, il existe un risque d'infection post-opératoire, bénigne dans la majorité des cas.[166]

Pour les interventions de lambeaux et de chirurgie, un suivi particulier est souvent organisé avec la reprise du pansement par le dermatologue en général dans les 3 à 4 premiers jours qui suivent l'intervention.

3. Les complications du curage ganglionnaire :

Les complications possibles de la chirurgie ganglionnaire sont (infection, lymphangite) et en particulier :

a. Lymphocèle :

Il s'agit d'une collection de lymphes au niveau de la zone de curage et parfois d'exérèse, souvent asymptomatique, le traitement de première intention est une

compression par bande élastique localisée et si le lymphocèle devient symptomatique (douleurs, signes de compression) alors une ponction évacuatrice peut être réalisée.

b. Lymphoedème chronique :

Le lymphoedème d'un ou des deux membres inférieurs ou supérieurs peut être iatrogène (lymphadénectomie), s'il est purement iatrogène, une compression médicale est prescrite et le patient doit être informé des mesures de précaution : éviter les blessures, piqûres, coupures, injections, coups de soleil, expositions à des températures extrêmes, voyages en avion.

En cas de lymphangite associée, une antibiothérapie précoce doit être mise en route. Chez les patients qui font plus de deux épisodes de lymphangite par année, une antibiothérapie prophylactique est envisagée.

Sa prévention se fait par la kinésithérapie (drainage lymphatique) et la compression médicale par bandes et manchons. [166]

c. Lymphorrhée :

Elle survient en général après une infection du lymphocèle, le traitement comprend le drainage de la lymphocèle accompagné de soins locaux et la cicatrisation est généralement longue.

d. Les complications tardives :

L'érysipèle est une complication tardive fréquente, nécessitant un repos prolongé, et dans la majorité des cas, une hospitalisation avec antibiothérapie.

Les douleurs neuropathiques résiduelles : ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints. Traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine).

4. Effets indésirables liés à la radiothérapie :

Ce sont les complications habituelles de la radiothérapie (érythème cutané plus ou moins intense, etc.). Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants :

- L'étendue de la région à traiter,
- La topographie (configuration) de la région à traiter,
- La dose totale qui sera délivrée,
- Le mode d'administration (fractionnement).

Le traitement est soigneusement planifié et administré de façon à réduire le plus possible les complications et les effets secondaires.

Tableau 24: les principaux effets indésirables de l'immunothérapie et chimiothérapie et la conduite à tenir [166]

Effets indésirables	Conduite à tenir
Immunothérapie	
Syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit, myalgie, céphalée, sueurs et arthralgies	Antipyrétiques, si fièvre persistante associée à une neutropénie → rechercher une autre cause
Troubles digestifs : diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales	Traitement symptomatique
Alopécie	Réversible à l'arrêt du traitement
Hématotoxicité: anémie, leucopénie, thrombopénie	Adaptation des doses
Anorexie, perte de poids	Si perte de poids > 10% arrêt du traitement
Affections psychiatriques	Surveillance de l'apparition des signes, avis spécialisé si persistance
Chimiothérapie	
Troubles digestifs	Traitement symptomatique
Hématotoxicité: anémie, leucopénie, thrombopénie	Prescrire érythropoïétine et G-CSF en fonction de la lignée atteinte Rechercher signes orientant vers une infection nécessitant une antibiothérapie

X. Surveillance :

La surveillance des patients ayant développé un mélanome peut avoir deux objectifs principaux :

D'une part le diagnostic le plus précoce possible d'un nouveau mélanome, d'autre part le diagnostic le plus précoce possible des récurrences curables éventuelles du premier mélanome [131].

Une prise en charge efficace des patients fait appel à un bilan initial après l'exérèse du mélanome. Ce bilan sert aussi comme référence.

La surveillance ultérieure des patients opérés est variable selon le stade tumoral. L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière facilite la détection précoce des métastases peut être juste, mais la déduction que cette découverte conduira à un traitement plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée. De plus, aucun traitement n'a prouvé son intérêt en cas de métastases à distance [131].

1. Moyens de la surveillance :

a. Surveillance clinique :

L'examen clinique systématique et régulier est à la base de la surveillance. Il doit comporter un examen clinique complet, la palpation de toutes les aires ganglionnaires et l'examen de la peau et des nævus. Durant les 5 premières années, il est recommandé tous les **3 à 6 mois** pour les mélanomes de stade I et tous les 3 mois pour les mélanomes de stade II.

Au-delà de 5 ans, la surveillance doit être poursuivie à un rythme annuel toute la vie (5 à 10% des malades ont au cours de leur vie un second mélanome).

Il est également recommandé d'éduquer le malade à la photo protection, à l'autoexamen locorégional et à l'auto-surveillance de ses nævus.

b. Surveillance paraclinique :

Examens d'imagerie en fonction du stade :

Aucun examen complémentaire n'est recommandé de façon systématique.

– **Stade I :** Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est à réaliser en dehors de signes d'appel.

– **Stades IIA et IIB :** Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur :

- Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;

- Aucun autre examen d'imagerie n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant.

– **Stades IIC, III et IV :** Le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur :

- Une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;

- Une TEP-FDG, une TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique peuvent être pratiquées pendant les 5 premières années pour la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

c. Surveillance biologique :

Chez les patients asymptomatiques, une surveillance biologique (en dehors des essais cliniques et des traitements en cours) n'est pas justifiée.

d. Suivi familial :

Une consultation d'information et de dépistage est recommandée pour les membres de la famille apparentés au premier degré. En fonction de leur phénotype et du contexte, un suivi peut leur être proposé.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant la fréquence de la surveillance.

Les nouvelles données identifiées apportent de nouveaux éléments, notamment concernant l'échographie ganglionnaire qui peut être proposée pour le suivi des patients opérés de stades II et III AJCC. L'examen clinique complet et l'éducation à l'auto-dépistage du patient restent le standard. La fréquence est à adapter au stade du patient : une à deux fois par an pour les patients atteints d'un mélanome de stade I et tous les 3 mois pour les autres stades [131].

Recommandations**Suivi des patients atteints d'un mélanome de stade I AJCC****Standards**

-Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans au-delà ;

-Éducation du patient à l'auto-dépistage d'un nouveau mélanome et à l'auto-détection d'une récurrence.

-Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel (*accord d'experts*).

Recommandations**Suivi des patients atteints d'un mélanome de stades IIA et IIB AJCC****Standards**

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà ;
- Éducation du patient à l'auto-dépistage d'un nouveau mélanome et à l'auto-détection d'une récurrence.

Options

- Échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

Recommandations**Suivi des patients atteints d'un mélanome de stades IIC et III AJCC****Standards**

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an au-delà ;
- Éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Options

- Échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années ;
- Des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

Surveillance d'un mélanome cutané selon les recommandations SOR

e. Intérêt de l'autosurveillance :

Le patient participe autant que le médecin dans cette surveillance, l'autosurveillance est ainsi préconisée à vie et sert à détecter un deuxième mélanome concomitant ou ultérieur.

Seulement 20 % des mélanomes sont découverts par un médecin. C'est le patient ou ses proches qui permettent le diagnostic dans la majorité des cas, d'où l'importance de l'éducation à l'autosurveillance [148].

XI. Prévention :

La prévention de mélanome englobe toutes les mesures préventives entreprises pour éviter la survenue d'un mélanome ainsi que sa progression. Elle est de deux types : une prévention primaire qui vise la diminution de l'incidence du mélanome en agissant sur des paramètres identifiés comme facteurs de risque et une prévention secondaire qui détecte précocement le mélanome ou ses récurrences en vue d'une intervention efficace.

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, associée à la gravité du pronostic lorsqu'il est diagnostiqué tardivement, plaide en faveur du développement des mesures de prévention. En effet, la guérison peut être obtenue si le diagnostic est porté à un stade précoce [148].

1. Prévention primaire :

Le premier objectif des campagnes de prévention primaire est d'informer la population sur les facteurs de risque des mélanomes. Dans les études identifiées par la recherche documentaire, seul le facteur de risque environnemental qui est l'exposition aux ultraviolets du soleil et aux UV artificiels est pris en compte dans ces campagnes.

Le deuxième objectif est d'influencer les comportements de la population et de modifier ses habitudes : recherche des zones d'ombre, éviction solaire pendant les heures où le taux des ultraviolets est le plus élevé (11 h-15 h, heure solaire), protection de la peau pendant les loisirs et le travail (écrans solaires, chapeaux, vêtements couvrant les bras et les jambes).

Les campagnes d'hygiène ont visé à réduire l'exposition des gens au soleil a commencé en Australie dans les années 1980 et ont été bientôt adopté ailleurs dans le monde. Cependant, il n'y a encore aucune preuve directe que la réduction de l'exposition au soleil a eu un effet sur l'incidence de mélanome [192].

Les photoprotecteurs externes ont montré leur efficacité en réduisant l'apparition de kératoses actiniques, mais leur action préventive vis-à-vis du mélanome n'est pas prouvée. En protégeant contre le coup de soleil et en retardant l'érythème solaire, ces produits peuvent encourager à une exposition prolongée. Ils doivent donc être utilisés uniquement comme un moyen complémentaire à la protection vestimentaire [148].

La nécessité d'une sensibilisation de la population aux méfaits de l'ensoleillement et à l'utilisation abusive des crèmes s'impose. Cette sensibilisation se

fait aux moyens de campagnes de prévention et d'information en expliquant aux gens le rôle du soleil dans le développement du mélanome ainsi que les moyens de protection solaire et les règles d'utilisation des produits antisolaires. Les médias peuvent jouer un rôle très important dans ce domaine.

2. Prévention secondaire :

Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité d'une affection en découvrant la maladie à un stade précoce. Seul le diagnostic précoce des mélanomes constitue la principale arme thérapeutique.

La prévention secondaire consiste essentiellement en une action de surveillance qui se divise en deux catégories :

- L'exérèse préventive des lésions à haut risque de transformation se limite à l'exérèse des « grands » nævus congénitaux.
- La surveillance des sujets à risque est indispensable.
 - Un examen des parents, des enfants et de la fratrie des patients atteints de mélanome afin d'identifier les formes familiales (5 à 10 % des mélanomes) et de diagnostiquer les sujets à haut risque (nævus atypiques, nævus très nombreux) ;
 - Dans le cadre d'un mélanome familial, un examen systématique des membres de la famille avec proposition d'une surveillance clinique annuelle à chacun des membres apparentés au premier degré, associé à une éducation de l'autosurveillance régulière et de la photo protection [148].

L'autosurveillance joue un rôle primordial dans la prévention de mélanome, ainsi le patient ou ses proches permettent le diagnostic dans la majorité des cas et seulement 20 % des mélanomes sont découverts par un médecin.

Cet apprentissage de l'auto-dépistage est d'autant plus nécessaire qu'un certain nombre de mélanomes encore mal définis ont un profil de croissance tumorale rapide sans lésion préexistante.

D'un point de vue pratique, l'autosurveillance peut être réalisée à un rythme mensuel ou bimestriel. Son efficacité sera dépendante du degré de motivation des patients, et limitée par la difficulté d'examiner certaines régions de ses propres téguments, comme les fesses, le cuir chevelu, les régions rétro-auriculaires, etc.

L'autosurveillance devra faire l'objet d'un véritable enseignement lors d'une consultation qui inclura un examen complet des téguments avec si nécessaire, la réalisation de clichés photographiques. Seront expliqués lors de cette consultation la règle ABCDE, les principes d'utilisation d'un miroir, voire de l'aide d'un tiers [97].

CONCLUSION

Les métastases ganglionnaires du mélanome sont une manifestation fréquente et importante dans l'évolution de cette pathologie, marquant souvent une transition vers un stade plus avancé de la maladie. Leur identification précoce est cruciale pour optimiser les options thérapeutiques et améliorer le pronostic.

Le dépistage des métastases ganglionnaires repose sur un examen clinique minutieux, complété par des techniques modernes comme l'échographie ganglionnaire, la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) et, dans certains cas, l'imagerie avancée (IRM, TEP-Scan). La BGS demeure une méthode clé pour évaluer l'atteinte ganglionnaire, en particulier chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.

Le traitement repose souvent sur une approche multimodale. La lymphadénectomie complète était auparavant le traitement standard, mais les avancées récentes favorisent une gestion plus individualisée, basée sur les résultats de la BGS et les caractéristiques du patient. Les thérapies systémiques, notamment les immunothérapies (anti-PD-1, anti-CTLA-4) et les thérapies ciblées (inhibiteurs BRAF/MEK pour les mélanomes BRAF mutés), ont transformé le pronostic dans ce contexte.

Les métastases ganglionnaires indiquent une évolution potentiellement agressive de la maladie, mais les progrès récents dans les traitements ont permis d'améliorer considérablement les taux de survie. Un suivi rigoureux, associant surveillance clinique et imagerie, reste essentiel pour détecter rapidement toute récurrence ou progression.

En conclusion, les métastases ganglionnaires du mélanome représentent un défi médical significatif, mais les progrès dans le diagnostic, le traitement et le suivi offrent aujourd'hui des perspectives beaucoup plus favorables pour les patients. Une

approche multidisciplinaire et individualisée est essentielle pour optimiser les résultats cliniques.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Le mélanome est une affection caractérisée par la prolifération agressive maligne de cellules mélanocytaires. Il pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les métastases ganglionnaires du mélanome sont une manifestation fréquente et importante dans l'évolution de cette pathologie, marquant souvent une transition vers un stade plus avancé de la maladie. Leur identification précoce est cruciale pour optimiser les options thérapeutiques et améliorer le pronostic.

Ce travail a pour principal objectif de mettre le point sur l'agressivité du mélanome à travers son potentiel de métastase ganglionnaire. Ce travail s'intéresse également aux aspects épidémiologiques, cliniques, pronostiques ainsi que thérapeutiques des mélanomes. Le but est d'exposer les différents moyens thérapeutiques chirurgicaux à savoir la chirurgie d'exérèse, la technique du curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle.

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, portant sur 25 cas de malades atteints de mélanome avec métastases ganglionnaires au sein du service de traumatologie orthopédique II au CHU Hassan II à Fès.

Sur une période de 5 ans s'étalant du Janvier 2019 à Décembre 2023 et dont l'objectif était d'analyser le profil épidémiologique, déterminer les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques, thérapeutiques et pronostiques des métastases ganglionnaires du mélanome.

Résultats :

-L'âge des patients varie entre 18 ans et 88 ans, la moyenne d'âge est de 45 ans avec une nette prédominance féminine.

-La localisation la plus fréquente était le membre inférieure 96 %, principalement au niveau des talons (48 %) et à la plante du pied (28 %).

-Sur le plan anatomopathologique, le type acro-lentigineux est retrouvé dans la majorité des cas (76% des cas). L'indice de Breslow est > 4mm dans 84% indiquent une tumeur invasive, le niveau de Clark à IV est retrouvé dans la majorité des cas.

-Pour les métastases ganglionnaires, la localisation inguinale était la plus fréquente (80%).

-Le bilan d'extension est réalisé systématiquement reposant sur une échographie des aires ganglionnaires et une TDM CTAP, la tomographie par émission de positons a été demandée chez 32% et réalisée chez 12 % (non réalisée chez le reste par manque de moyens).

-Sur le plan thérapeutique, tous les patients de notre série ont bénéficié, au sein du service de traumatologie- orthopédique II, d'un traitement chirurgical avec un curage ganglionnaire, une radiothérapie adjuvante est indiquée dans 53% des cas et une chimiothérapie principalement palliative dans 56% des cas.

-L'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse a été faite chez tous nos patients avec étude immunohistochimique et cytogénétique quand elles étaient nécessaires.

-Une récurrence ganglionnaire est retrouvée dans 24% des cas et locale dans 16% des cas, des métastases systémiques apparues dans un délai moyen de moins de 4 ans d'évolution.

Conclusion :

En somme, ce travail met en évidence l'importance du diagnostic précoce, de l'analyse du statut ganglionnaire, et des stratégies de traitement personnalisées pour améliorer la prise en charge et le pronostic des patients atteints de mélanome.

Les métastases ganglionnaires témoignent d'une évolution potentiellement agressive du mélanome. Cependant, les avancées récentes dans les traitements ont considérablement amélioré les taux de survie. Un suivi rigoureux, combinant surveillance clinique et imagerie, demeure crucial pour détecter rapidement toute récurrence ou progression.

ABSTRACT

Introduction:

Melanoma is a condition characterized by the aggressive malignant proliferation of melanocytic cells. It represents a significant public health issue due to its rapidly increasing incidence. Lymph node metastases are a common and critical manifestation in the progression of this pathology, often marking a transition to a more advanced disease stage. Early identification of these metastases is crucial for optimizing therapeutic options and improving prognosis.

This study aims primarily to highlight the aggressiveness of melanoma through its lymph node metastatic potential. It also examines the epidemiological, clinical, prognostic, and therapeutic aspects of melanomas. The goal is to present various surgical therapeutic approaches, including excisional surgery, lymph node dissection, and the sentinel lymph node technique.

Patients and Methods:

This is a retrospective, descriptive, and analytical study involving 25 cases of melanoma patients with lymph node metastases treated in the Orthopedic Trauma Surgery II (B4) at hospital center Hassan II in Fez.

The study spans a 5-year period, from January 2019 to December 2023, aiming to analyze the epidemiological profile and determine the clinical, radiological, histological, therapeutic, and prognostic characteristics of lymph node metastases in melanoma.

Results:

-The patient's ages ranged from 18 to 88 years, with a mean age of 45 years and a predominance of female patients.

-The most frequent primary site was the lower limb (96%), predominantly the heel (48%) and the sole of the foot (28%).

-Histopathologically, the acral lentiginous type was the most common (76% of cases). Breslow's index was >4 mm in 84%, indicating invasive tumors, and Clark level IV was the most frequently observed.

-Inguinal lymph node metastases were the most common (80%).

-Staging involved systematic imaging, including lymph node ultrasonography and CT scan of the chest, abdomen, and pelvis (CTAP). PET scans were requested in 32% of cases but performed in only 12% due to resource limitations.

-All patients underwent surgical treatment with lymph node dissection in the Orthopedic Trauma Surgery Unit II. Adjuvant radiotherapy was indicated in 53% of cases, and palliative chemotherapy was administered in 56% of cases.

-Pathological examination of surgical specimens was performed for all patients, with immunohistochemical and cytogenetic analyses conducted when necessary.

-Recurrence rates were 24% for lymph nodes and 16% for local recurrence, with systemic metastases appearing within a mean of less than four years of disease progression.

Conclusion:

In summary, this study emphasizes the importance of early diagnosis, lymph node status analysis, and personalized treatment strategies to enhance the management and prognosis of melanoma patients.

Lymph node metastases signify a potentially aggressive progression of melanoma. However, recent advances in treatment have significantly improved survival rates. Rigorous follow-up, combining clinical surveillance and imaging, remains crucial for the early detection of recurrence or disease progression.

ملخص

المقدمة :

يُعتبر الورم الميلانيني مرضًا يتميز بالتكاثر العدواني والخبث للخلايا الميلانينية. وهو يُمثل اليوم مشكلة صحية عامة بسبب الزيادة الكبيرة في معدلات الإصابة به. تُعدّ النقائل العقدية للمفاوية الناتجة عن الورم الميلانيني من المظاهر الشائعة والهامة في تطور هذا المرض، حيث تشير غالبًا إلى الانتقال إلى مرحلة أكثر تقدمًا من المرض. لذلك، فإن الاكتشاف المبكر لهذه النقائل يُعدّ أمرًا حاسمًا لتحسين الخيارات العلاجية وتعزيز التكهن

يهدف هذا العمل بشكل رئيسي إلى تسليط الضوء على عدوانية الورم الميلانيني من خلال قدرته على إحداث نقائل عقدية لمفاوية. كما يُعنى هذا البحث بالجوانب الوبائية والسريرية والتشخيصية والعلاجية لهذا النوع من الأورام. الغرض منه هو استعراض الوسائل العلاجية الجراحية المختلفة، بما في ذلك جراحة الاستئصال، تقنية تفريغ العقد للمفاوية وتقنية العقدة الحارسة

المرضى والطرق :

تُعد هذه دراسة رجعية، وصفية وتحليلية، شملت 25 حالة من المرضى المصابين بالورم الميلانيني مع نقائل عقدية لمفاوية وتمت في قسم جراحة العظام والمفاصل بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس امتدت الدراسة على فترة خمس سنوات من يناير 2019 إلى ديسمبر 2023، وكان الهدف منها تحليل الخصائص الوبائية، وتحديد السمات السريرية، والشعاعية، والنسجية، بالإضافة إلى استراتيجيات العلاج والتكهن بنقائل العقد للمفاوية المرتبطة بالورم الميلانيني

النتائج :

• تراوحت أعمار المرضى بين 18 و88 عامًا، مع متوسط عمر يبلغ 45 عامًا، وسجلت الدراسة تفوقًا واضحًا للإناث

• كانت المواضع الأكثر شيوعًا في الأطراف السفلية بنسبة 96%، خصوصًا عند مستوى الكعبين (48%) وباطن القدم (28%)

• من الناحية التشريحية المرضية، تم العثور على النوع النوع الأক্রو-العديسي في معظم الحالات بنسبة ٧٦٪، مستوى كلارك في الغالبية كان ٥ مما يشير إلى ورم غزوي، وتم العثور في الغالبية العظمى من الحالات على مؤشر بريسلو اكبر من ٤

• بالنسبة إلى النقائل العقدية، كانت المنطقة الإربية الأكثر شيوعاً بنسبة ٨٠٪.

• تم إجراء تقييم الامتداد بشكل منهجي معتمداً على تصوير بالموجات فوق الصوتية للمناطق العقدية وتصوير مقطعي محوسب (CTAP) طُلب تصوير بالإصدار البوزيتروني (PET scan) في 32% من الحالات وتم إجراؤه في 12% فقط، بينما لم يُنفذ في الحالات الأخرى بسبب نقص الموارد

• من الناحية العلاجية، استفاد جميع المرضى في دراستنا، داخل قسم جراحة العظام الثاني، من علاج جراحي شمل تنظيفاً عقدياً. تم توجيه العلاج الإشعاعي المساعد في 53% من الحالات، بينما تم اللجوء إلى العلاج الكيميائي بشكل رئيسي لتخفيف الأعراض في 56% من الحالات

• تم إجراء الدراسة التشريحية المرضية لعينة الاستئصال لدى جميع المرضى مع دراسة مناعية نسيجية وجينية عند الضرورة

• تم تسجيل عودة النقائل العقدية في 24% من الحالات والنقائل المحلية في 16% من الحالات. ظهرت النقائل الجهازية في متوسط فترة تطور أقل من 4 سنوات

الخلاصة:

يبرز هذا العمل أهمية التشخيص المبكر، وتحليل الحالة العقدية، واستراتيجيات العلاج المخصصة لتحسين إدارة المرضى وتوقعات سير المرض لدى المصابين بالميلانوما.

تعكس النقائل العقدية تطوراً قد يكون عدوانياً للميلانوما. ومع ذلك، فإن التقدمات الحديثة في العلاجات قد حسّنت بشكل كبير معدلات البقاء على قيد الحياة. يبقى المتابعة الدقيقة، التي تجمع بين المراقبة السريرية والتصوير الطبي، أمراً أساسياً للكشف المبكر عن أي عودة أو تطور للمرض

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.-C. Bourre *et al.*, « Ganglion sentinelle et mélanome », *Médecine Nucl.*, vol. 39, n° 3, p. 339-347, mai 2015, doi: 10.1016/j.mednuc.2015.03.190.
- [2] « High- and Low-Dose Interferon Alfa-2b in High-Risk Melanoma: First Analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190 | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 13 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2000.18.12.2444>
- [3] C. Rovera, « Étude des propriétés contractiles des fibroblastes du ganglion lymphatique au cours de la mise en place de la niche pré-métastatique du mélanome », phdthesis, Université Côte d'Azur, 2020. Consulté le: 16 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03128920>
- [4] « LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU MELANOME ACRAL ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/22628/139-12.pdf?sequence=1>
- [5] « *Service de dermatologie. CHU Hassan II. Fès* ».
- [6] N. Kramkimel *et al.*, « La régression tumorale n'est pas un facteur de risque d'atteinte du ganglion sentinelle dans les mélanomes fins (indice de Breslow ≤ 1 mm) », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 137, n° 4, p. 276-280, avr. 2010, doi: 10.1016/j.annder.2010.02.004.
- [7] A. Mechchat *et al.*, « « Traitement chirurgical du mélanome acral : à propos de huit cas », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 60, no 1, p. 39-43, févr. 2015, doi: 10.1016/j.anplas.2013.05.002. ».
- [8] « Ettalbi – Professeur de Dermatologie.pdf ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these76-15.pdf>

- [9] C. Longvert et P. Saiag, « [Melanoma update] », *Rev. Med. Interne*, vol. 40, n° 3, p. 178-183, mars 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2018.11.005.
- [10] « Le mélanome au Maroc ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=2189410>
- [11] J. Chevallier, « Histoire du mélanome cutané : de la mélanose de Laennec à la fin du XX e siècle », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 144, n° 8-9, p. 545-557, août 2017, doi: 10.1016/j.annder.2017.03.022.
- [12] G. R. McLeod et N. C. Davis, « Historical overview of melanoma », *Clin. Dermatol.*, vol. 10, n° 1, p. 5-7, janv. 1992, doi: 10.1016/0738-081X(92)90051-Y.
- [13] « Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions | SpringerLink ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-8178-0187-2>
- [14] « On the antiquity of melanoma - Urteaga B. - 1966 - Cancer - Wiley Online Library ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(196605\)19:5%3C607::AID-CNCR2820190502%3E3.0.CO;2-8](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(196605)19:5%3C607::AID-CNCR2820190502%3E3.0.CO;2-8)
- [15] « « The history of melanomas from Hunter to Handley NC Davis, GR McLeod - Cutaneous Melanoma. Philadelphia, Lippincott, 1985 ». ».
- [16] « Historical overview of melanoma - ScienceDirect ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0738081X9290051Y>
- [17] « Melanoma Research ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/melanomaresearch/abstract/2012/04000/a_brief_history

_of_melanoma__from_mummies_to.2.aspx

[18] « Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau – Jean Louis Alibert – Google Livres ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=MzjSBgOAI8oC&oi=fnd&pg=PA65&dq=%C2%AB+Pr%C3%A9cis+th%C3%A9orique+et+pratique+sur+les+maladies+de+la+peau+-+Jean+Louis+Alibert+-+Google+Livres+%C2%BB.+https://books.google.co.ma/books%3Fhl%3Dfr%26lr%3D%26id%3D8ctEAAAACAAJ%26oi%3Dfnd%26pg%3DPA3%26dq+%3D%2BJ.-L.%2BALibert%26ots%3DezSxvl9NP_%26sig%3DOe9buJ0hHJfv2EB53gh28annys%26redir_esc%3Dy%23v%3Donepage%26q%3DJ.-L.%2520Alibert%26f%3Dfalse+\(consult%C3%A9+le+juin+02,+2021\).&ots=XZBvcQw8gm&sig=0k357R4P3enlhjPHTe__5MNPZoo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=MzjSBgOAI8oC&oi=fnd&pg=PA65&dq=%C2%AB+Pr%C3%A9cis+th%C3%A9orique+et+pratique+sur+les+maladies+de+la+peau+-+Jean+Louis+Alibert+-+Google+Livres+%C2%BB.+https://books.google.co.ma/books%3Fhl%3Dfr%26lr%3D%26id%3D8ctEAAAACAAJ%26oi%3Dfnd%26pg%3DPA3%26dq+%3D%2BJ.-L.%2BALibert%26ots%3DezSxvl9NP_%26sig%3DOe9buJ0hHJfv2EB53gh28annys%26redir_esc%3Dy%23v%3Donepage%26q%3DJ.-L.%2520Alibert%26f%3Dfalse+(consult%C3%A9+le+juin+02,+2021).&ots=XZBvcQw8gm&sig=0k357R4P3enlhjPHTe__5MNPZoo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

[19] R. Teyssou, « Gabriel Andral, pionnier de l'hématologie : La médecine dans le sang », p. 1-410, 2012, Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.torrossa.com/it/resources/an/5095995>

[20] « Eight cases of melanosis : with pathological and therapeutical remarks on that disease / by William Norris. », Wellcome Collection. Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/s3ksvyz2>

[21] « A Case of Melanosis: With General Observations on the Pathology of this ... – Thomas Fawdington – Google Livres ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=k-CY8ulC6RUC&oi=fnd&pg=PA1&dq=%C2%AB+A+Case+of+Melanosis:+With+General+Observations+on+the+Pathology+of+this+...+-+Thomas+Fawdington+-+Google+Livres+%C2%BB.+&ots=2jr6QM1vru&sig=BVlpLKayKM0REQ6zAUGU68nVG0c&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

[21] « A Case of Melanosis: With General Observations on the Pathology of this ... – Thomas Fawdington – Google Livres ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=k-CY8ulC6RUC&oi=fnd&pg=PA1&dq=%C2%AB+A+Case+of+Melanosis:+With+General+Observations+on+the+Pathology+of+this+...+-+Thomas+Fawdington+-+Google+Livres+%C2%BB.+&ots=2jr6QM1vru&sig=BVlpLKayKM0REQ6zAUGU68nVG0c&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

- [22] M. Karamanou, I. Liappas, E. Stamboulis, M. Lymperi, K. Kyriakis, et G. Androutsos, « Sir Robert Carswell (1793–1857): coining the term “melanoma” ».
- [23] S. R. Carswell, *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease*. Longman, Orme, Brown, Green and Longman, 1838.
- [24] « Turning points in dermatology during the 20th century | British Journal of Dermatology | Oxford Academic ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/143/1/30/6688385>
- [25] « The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin1 | Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/29/3/705/477262/The-Histogenesis-and-Biologic-Behavior-of-Primary>
- [26] « Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma – PMC ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1397358/>
- [27] D. L. Morton *et al.*, « BCG Immunotherapy of Malignant Melanoma: Summary of a Seven-year Experience », *Ann. Surg.*, vol. 180, n° 4, p. 635, oct. 1974, Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/citation/1974/10000/bcg_immunotherapy_of_malignant_melanoma__summary.29.aspx
- [28] B. Dréno, « Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 135, p. 149-152, févr. 2008, doi: 10.1016/S0151-9638(08)70070-X.
- [29] « Description des marques et excroissances cutanées et des changements de couleur – Troubles cutanés », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 20

novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/biologie-de-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau>

[30] « Vue tridimensionnelle d'une coupe de peau 3 | Download Scientific Diagram ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/figure/Vue-tridimensionnelle-dune-coupe-de-peau-3_fig1_348185632

[31] M. Démarchez, « L'épiderme et la différenciation des kératinocytes », <https://biologiedelapeau.fr>. Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>

[32] « Figure 5 : Schéma des quatre populations cellulaires composant... », ResearchGate. Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable_fig2_329207995

[33] « Structure et fonction de la peau – Troubles cutanés », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/biologie-de-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau>

[34] « Structure de la peau. Annale de Dermatologie et de Venerologie Vol 132 – N° 11-C2 – novembre 2005 P. 3-104 © Elsevier Masson ».

[35] « Structure du derme Coupe transversale de peau humaine illustrant le... | Download Scientific Diagram ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-du-derme-Coupe-transversale-de-peau-humaine-illustrant-le-derme-papillaire-avec_fig2_365488082

[36] « Glande sébacée : Physiologie et fonctions – Bioalternatives ». Consulté le: 20

novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://qima-lifesciences.com/fr/dermatologie/acne/glande-sebacee-physiologie-fonctions/>

[37] « Schéma des annexes de la peau : glandes sudorales eccrines et... | Download Scientific Diagram ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-annexes-de-la-peau-glandes-sudorales-eccrines-et-apocrines-follicules_fig3_329207995

[38] « Epidermal Stem Cells in Homeostasis and Wound Repair of the Skin | Advances in Wound Care ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2012.0372>

[39] A. Danigo, « Innervation cutanée et neuropathies périphériques », These de doctorat, Limoges, 2014. Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.fr/2014LIMO0037>

[40] « Do Centralised Skin Screening Clinics Increase Participation in Melanoma Screening (Australia)? | Cancer Causes & Control ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-005-0419-y>

[41] « Le rôle des ganglions lymphatiques drainant la tumeur à l'ère des immunothérapies – ScienceDirect ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407922000735>

[42] A. C. J. van Akkooi *et al.*, « High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol: Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n° 3, p. 372-380, févr. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.023.

[43] « Molecular lymphangiogenesis: new players: Trends in Cell Biology ». Consulté

le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
[https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0962-8924\(05\)00156-X](https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0962-8924(05)00156-X)

[44] « [Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy]. – Abstract – Europe PMC ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/16884676>

[45] « organes lymphoïdes.pdf ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
https://teleensm.ummtto.dz/pluginfile.php/88645/mod_resource/content/1/organes%20lymphoïdes.pdf

[46] « Naturally occurring B-cell responses to breast cancer | Cancer Immunology, Immunotherapy ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-003-0409-4>

[47] C. Pfirschke *et al.*, « Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy », *Immunity*, vol. 44, n° 2, p. 343-354, févr. 2016, doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.024.

[48] A. Zingoni, T. Sornasse, B. G. Cocks, Y. Tanaka, A. Santoni, et L. L. Lanier, « NK cell regulation of T cell-mediated responses », *Mol. Immunol.*, vol. 42, n° 4, p. 451-454, févr. 2005, doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.025.

[49] E. Becht *et al.*, « Chapter Four – Immune Contexture, Immunoscore, and Malignant Cell Molecular Subgroups for Prognostic and Theranostic Classifications of Cancers », in *Advances in Immunology*, vol. 130, R. D. Schreiber, Éd., in Tumor Immunology, vol. 130, Academic Press, 2016, p. 95-190. doi: 10.1016/bs.ai.2015.12.002.

[50] « From melanocytes to melanomas | Nature Reviews Cancer ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.nature.com/articles/nrc.2016.37>

[51] J. D. Wagner *et al.*, « Lymph Node Tumor Volumes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, n° 4, p. 398-404, juin 1999, doi: 10.1007/s10434-999-0398-4.

[52] M. Zhang *et al.*, « T Cells Derived From Human Melanoma Draining Lymph Nodes Mediate Melanoma-specific Antitumor Responses In Vitro and In Vivo in Human Melanoma Xenograft Model », *J. Immunother.*, vol. 38, n° 6, p. 229, août 2015, doi: 10.1097/CJI.0000000000000078.

[53] J. P. Sleeman, « The lymph node pre-metastatic niche », *J. Mol. Med.*, vol. 93, n° 11, p. 1173-1184, nov. 2015, doi: 10.1007/s00109-015-1351-6.

[54] « Foxp3 Expressing CD4+CD25high Regulatory T Cells Are Overrepresented in Human Metastatic Melanoma Lymph Nodes and Inhibit the Function of Infiltrating T Cells1 | The Journal of Immunology | American Association of Immunologists ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/173/2/1444/81030>

[55] « Distinctive Subpopulations of Stromal Cells Are Present in Human Lymph Nodes Infiltrated with Melanoma | Cancer Immunology Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/8/8/990/470091/Distinctive-Subpopulations-of-Stromal-Cells-Are>

[56] Y. Du *et al.*, « Low-molecular-weight hyaluronan (LMW-HA) accelerates lymph node metastasis of melanoma cells by inducing disruption of lymphatic intercellular adhesion », *Oncolimmunology*, nov. 2016, Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/2162402X.2016.1232235>

[57] « [Cutaneous melanoma. The early diagnosis, a must for efficacy] – PubMed ».

Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496023/>

[58] « Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site,

1969–1993 | International Journal of Epidemiology | Oxford Academic ». Consulté le:

17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://academic.oup.com/ije/article-](https://academic.oup.com/ije/article-abstract/29/3/416/771301)

[abstract/29/3/416/771301](https://academic.oup.com/ije/article-abstract/29/3/416/771301)

[59] M. Murph, *Melanoma: Current Clinical Management and Future Therapeutics*.

BoD – Books on Demand, 2015.

[60] « Catalogue en ligne . » Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible

sur: http://biblio.medramo.ac.ma/opac_fmp/index.php?lvl=author_see&id=14010

[61] emhj, « Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans

la région de Fès–Boulemane (Maroc) », World Health Organization – Regional Office

for the Eastern Mediterranean. Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible

sur: [http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-](http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-](http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[region-de-fes-boulemane-maroc.html](http://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[62] « WHO EMRO | Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers

dans la région de Fès–Boulemane (Maroc) | Volume 19, issue 3 | EMHJ volume 19,

2013 ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

[https://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-](https://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-](https://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[boulemane-maroc.html](https://www.emro.who.int/emhj-volume-19-2013/volume-19-issue-3/aspects-epidemiologiques-et-anatomopathologiques-des-cancers-dans-la-region-de-fes-boulemane-maroc.html)

[63] « Mélanome cutané à Casablanca : à propos de 82 cas ». Consulté le: 17

novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=15928274>

[64] « Etude prospective de l'incidence des cancers cutanés dépistés en pratique dermatologique dans la région Champagne-Ardenne ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=1138778>

[65] E. Månsson-Brahme, H. Johansson, O. Larsson, L. E. Rutqvist, et U. Ringborg, « Trends in Incidence of Cutaneous Malignant Melanoma in a Swedish Population 1976-1994 », *Acta Oncol.*, janv. 2002, doi: 10.1080/028418602753669508.

[66] F. BENNOUNA-BIAZ *et al.*, « Le mélanome au Maroc », *Mélanome Au Maroc*, vol. 17, n° 2, p. 56-59, 1998.

[67] « Breslow depth of cutaneous melanoma: Impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma - ScienceDirect ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962205009102>

[68] A. Bellut, I. Vivard, R. Unvois, E. Laveine, D. Muller, et J.-L. Schmutz, « Nouveaux cas de mélanomes en Lorraine en 2000 et 2001 : enquête prospective sur deux ans réalisée par l'Union régionale des médecins libéraux de Lorraine - Intérêt et limites », in *Les Nouvelles dermatologiques*, 2003, p. 154-157. Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=14615873>

[69] J. M. HALNA, M. CRANDADAM, et A. BUEMI, « Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996 résultats du registre des cancers du Haut-Rhin », *Etude Épidémiologique Cancers Cutanés Basée Sur Popul. Un Dép. Fr. 1988 À 1996 Résultats Regist. Cancers Haut-*

Rhin, vol. 19, n° 1, p. 48-55, 2000.

[70] « Variation in Incidence and Fatality of Melanoma by Season of Diagnosis in New South Wales, Australia | Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/15/3/524/171488/Variation-in-Incidence-and-Fatality-of-Melanoma-by>

[71] « Department of Plastic and Reconstructive Surgery in CHU Mohamed VI, Marrakech, Morocco. et al. - 2018 - CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMAS EPIDEMIOLOGICAL, CL.pdf ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56845350/03-libre.pdf?1529659408=&response-content-](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56845350/03-libre.pdf?1529659408=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DCUTANEOUS_MALIGNANT_MELANOMAS_EPIDEMIOLOGICAL.pdf&Expires=1731880192&Signature=d7TNKM0vgZ2eSoRjAuNsVVvRt8qc1l6oGsMR55gOp7YLKlvFeacjerwabPbY4oYtYx3rvdQEBlFnDPxEjicA2lhXxjIrs0g~yiLGhEB3507XMF-)

[disposition=inline%3B+filename%3DCUTANEOUS_MALIGNANT_MELANOMAS_EPIDEMIOLOGICAL.pdf&Expires=1731880192&Signature=d7TNKM0vgZ2eSoRjAuNsVVvRt8qc1l6oGsMR55gOp7YLKlvFeacjerwabPbY4oYtYx3rvdQEBlFnDPxEjicA2lhXxjIrs0g~yiLGhEB3507XMF-](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56845350/03-libre.pdf?1529659408=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DCUTANEOUS_MALIGNANT_MELANOMAS_EPIDEMIOLOGICAL.pdf&Expires=1731880192&Signature=d7TNKM0vgZ2eSoRjAuNsVVvRt8qc1l6oGsMR55gOp7YLKlvFeacjerwabPbY4oYtYx3rvdQEBlFnDPxEjicA2lhXxjIrs0g~yiLGhEB3507XMF-)

[vxgX1hCznsusNaWWliLYHfbpE7oxevTXLTSws7sxtTmiQqFyElox29ymrQGebLe2sbjw39FrEVUUXexZ97VY3lHr7fmjXTZFG629OH4vztOas3VSlgkMq3dyB5WIVQku3RqteVzH5i~x6ZUQGys592QQRMOwOzjJ8pX1qTPqvyDPh8-68oKRyJL5HVfwcKKHNRAGxLJ7-odcfGQuufLyUWYimiHAYh2EIIOM7Q__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56845350/03-libre.pdf?1529659408=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DCUTANEOUS_MALIGNANT_MELANOMAS_EPIDEMIOLOGICAL.pdf&Expires=1731880192&Signature=d7TNKM0vgZ2eSoRjAuNsVVvRt8qc1l6oGsMR55gOp7YLKlvFeacjerwabPbY4oYtYx3rvdQEBlFnDPxEjicA2lhXxjIrs0g~yiLGhEB3507XMF-vxgX1hCznsusNaWWliLYHfbpE7oxevTXLTSws7sxtTmiQqFyElox29ymrQGebLe2sbjw39FrEVUUXexZ97VY3lHr7fmjXTZFG629OH4vztOas3VSlgkMq3dyB5WIVQku3RqteVzH5i~x6ZUQGys592QQRMOwOzjJ8pX1qTPqvyDPh8-68oKRyJL5HVfwcKKHNRAGxLJ7-odcfGQuufLyUWYimiHAYh2EIIOM7Q__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)

[72] « Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma | Dermatology | JAMA Dermatology | JAMA Network ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2763192>

[73] S. Benarab, P. Marcant, M. Brissaud, A. Sobaszek, C. Nisse, et L. Mortier, « Repérage de l'origine professionnelle des cancers cutanés par autoquestionnaire », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 147, n° 12, Supplement, p. A248, déc. 2020, doi:

10.1016/j.annder.2020.09.339.

[74] D. Lafon, « Sélection d'avis ou rapports de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publiés en 2012 », *Arch. Mal. Prof. Environ.*, vol. 74, n° 2, p. 167-177, avr. 2013, doi: 10.1016/j.admp.2013.02.009.

[75] « Saiag et al. – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.pdf ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://leblog.pharmaetudes.com/ressources/3-annee-pharmacie/toxicologie/melanome.pdf>

[76] « quantitative estimate of melanoma mortality from ultraviolet A sunbed use in the U.K. | British Journal of Dermatology | Oxford Academic ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/149/3/578/6635444>

[77] M. Boniol, P. Autier, P. Boyle, et S. Gandini, « Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 345, p. e4757, juill. 2012, doi: 10.1136/bmj.e4757.

[78] S. Colantonio, M. B. Bracken, et J. Beecker, « The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 70, n° 5, p. 847-857.e18, mai 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.050.

[79] H. Ramid, W. Labbardi, F. Hali, et S. Chiheb, « Mélanome plantaire : étude anatomoclinique de 51 cas », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 142, n° 12, Supplement, p. S662, déc. 2015, doi: 10.1016/j.annder.2015.10.502.

[80] M. Bourquin *et al.*, « Rôle des traumatismes dans les mélanomes des paumes, des plantes et des ongles : première étude cas-témoin basée sur la population », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 145, n° 12, Supplement, p. S322-S323, déc. 2018, doi:

10.1016/j.annder.2018.09.525.

[81] H. Pujol, P. Banzet, J. P. Césarini, « Mélanome: Données épidémiologiques: fréquence, causes. Monographie de l'association ». »

[82] H. Sancho-Garnier, « Soleil, phénotypes cutanés et mélanomes », in *Médecine nucléaire (Paris)*, 2003, p. 49-52. Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne].

Disponible sur: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=14629309>

[83] T. B. Fitzpatrick, « The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI », *Arch. Dermatol.*, vol. 124, n° 6, p. 869-871, juin 1988, doi: 10.1001/archderm.1988.01670060015008.

[84] MP Di Cesare, A Antumes, F. Truchetet, « Mélanome. Encycl Méd Chir; dermatologie 2000; 98-595-A-10: 1-15. » ».

[85] J-J. Grob, « Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : Nævus. Ann Dermatol venereol 2003 ; 130 :3S146 - 3S149 ». ».

[86] « Naevus pigmentaire congénital | Chirurgie pédiatrique ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/specialites/chirurgie-pediatrique/naevus-pigmentaire-congenital/>

[87] Giannotti, P. Carli, « Facteurs de risque de mélanome dans les populations méditerranéennes. Ann Dermatol Venereol 2001 ; ». ».

[88] M. A. Tucker *et al.*, « Clinically Recognized Dysplastic Nevi: A Central Risk Factor for Cutaneous Melanoma », *JAMA*, vol. 277, n° 18, p. 1439-1444, mai 1997, doi: 10.1001/jama.1997.03540420035026.

[89] D. P. Abimelec, « Grain de beauté et naevus (névus) et prévention mélanome | Dr Abimelec », Abimelec. Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.abimelec.com/grain-de-beaute.html>

- [90] W. B. Goggins et H. Tsao, « A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors », doi: 10.1002/cncr.11116.
- [91] R. J. T. van der Leest *et al.*, « Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989–2008 », *Br. J. Dermatol.*, vol. 167, n° 6, p. 1321-1330, déc. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11123.x.
- [92] « Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications – Marghoob – 1995 – Cancer – Wiley Online Library ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%2819950115%2975%3A2%20%3C707%3A%3AAID-CNCR2820751415%3E3.0.CO%3B2-W>
- [93] C. A. Rosenberg, J. Khandekar, P. Greenland, R. J. Rodabough, et A. McTiernan, « Cutaneous melanoma in postmenopausal women after nonmelanoma skin carcinoma », doi: 10.1002/cncr.21627.
- [94] « Europe PMC ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/11395647>
- [95] B. Fazaà *et al.*, « [Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases] », *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 128, n° 4, p. 503-506, avr. 2001.
- [96] El Mesbahi, K. Zouhair, T. El Ouzzani, S. Azzouzi, H. Lakhdar., « Mélanome malin à casablanca : une tumeur à ne pas méconnaître ; Service de dermatologie vénérologie CHU Ibn Rochd– Casablanca. Journal du praticien 2005 ; tome XIV ».
- [97] P. Vereecken *et al.*, « La stratégie de prévention et de dépistage du mélanome cutané », *Rev. Médicale Brux.*, vol. 27, n° 4, p. S 233–S 238, sept. 2006, Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2013/>

- [98] « Bouskoul et Amal – Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans .pdf ». Consulté le: 17 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2009/article62-09.pdf>
- [99] Eduardo NAGORE, Vicente OLIVER, Rafael BOTELLA-ESTRADA, Salvador MORENO-PICOT, Carlos GUILLÉN and José M. FORTEA., *Clinicopathological Analysis of 1571 Cutaneous Malignant Melanomas in Valencia, Spain: Factors Related to Tumour Thickness. Acta Derm Venereol 2006; 86: 50-56.*
- [100] R. P. Braun, L. French Et, et J.-H. Saurat, « Mélanome malin : «state of the art» dans le diagnostic », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 1, n° 16, p. 1086-1093, 2005, doi: 10.53738/REVMED.2005.1.16.1086.
- [101] P. Pitche, S. Tchamdja, G. Napo-Koura, P. Bakonde, K. Kpodzro, et K. Tchangai-Walla, « LES CANCERS CUTANÉS EN CONSULTATION DERMATOLOGIQUE A LOMÉ (TOGO) », *Médecine Afr. Noire*, 1997.
- [102] M. Bouskoul et S. Amal, « Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région d'Agadir ».
- [103] « Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429288036-39/final-trial-report-sentinel-node-biopsy-versus-nodal-observation-melanoma-peter-glen-daryl-godden>
- [104] « Non-pigmented modular plantar melanoma in 12 Japanese patients – KATO – 1997 – British Journal of Dermatology – Wiley Online Library ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1170.x>
- [105] « The Prognostic Implications of Microscopic Satellites in Patients With Clinical

Stage I Melanoma | JAMA Surgery | JAMA Network ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/595235>

[106] V. L, K. Wh, de W. J, M. Wj, B. W, et undefined, « [Revision of the national guideline 'Melanoma']. – Abstract – Europe PMC », Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/23515047>

[107] D. Tarak *et al.*, « mélanome cutané: a propos de 200 cas », *Tunis. Med.*, vol. 92, 2014.

[108] « ClinicalPracticeGuidelines_ManagementofMelanoma.pdf ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://pure.sahmri.org.au/ws/portalfiles/portal/11499039/ClinicalPracticeGuidelines_ManagementofMelanoma.pdf

[109] M. Tarwate *et al.*, « Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue de métastases », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, p. 44, mai 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.18.44.2812.

[110] Dermatology department, Hassan II Univerity Hospital, Fez, Morocco., H. I, M. M, G. S, et M. Fz, « Acral Melanoma: Experience of Dermatology Department, Hassan II University Hospital of Fez in Morocco », *Int. J. Clin. Dermatol. Res.*, p. 25-26, juill. 2014, doi: 10.19070/2332-2977-140007.

[111] A. Phan, « Le mélanome acro-lentigineux: étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome », phdthesis, Université Claude Bernard – Lyon I, 2011. Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00842169>

[112] P. T. Bradford, A. M. Goldstein, M. L. McMaster, et M. A. Tucker, « Acral

Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986–2005 », *Arch. Dermatol.*, vol. 145, n° 4, p. 427-434, avr. 2009, doi: 10.1001/archdermatol.2008.609.

[113] Ghozayel J., Profil épidémiologique et anatomo-clinique des cancers cutanés au CHU, ARISTIDE LE DANTEC sur une période de 10 ans. Thèse de doctorat en médecine., et Dakar : Université CHEIKH Ghozayel J., « Profil épidémiologique et anatomo-clinique des cancers cutanés au CHU ARISTIDE LE DANTEC sur une période de 10 ans. Thèse de doctorat en médecine. Dakar : Université CHEIKH ANTA DIOP de Dakar, 2015, 82p. »

[114] S. Ettalbi, « Professeur de Dermatologie ».

[115] L. Brochez *et al.*, « Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions », *J. Pathol.*, vol. 196, n° 4, p. 459-466, 2002, doi: 10.1002/path.1061.

[116] J. Wechsler, I. Freitag, S., & Moulonguet, « Pathologie cutanée tumorale. (2016) (Ed.). Sauramps médical. ».

[117] « Clinical Presentation and Staging of Melanoma – Abstract – Europe PMC ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk481857>

[118] A. Lavie *et al.*, « Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 52, n° 1, p. 1-13, févr. 2007, doi: 10.1016/j.anplas.2006.08.004.

[119] K. T. Tran, N. A. Wright, et C. J. Cockerell, « Biopsy of the pigmented lesion—When and how », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 59, n° 5, p. 852-871, nov. 2008, doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.

[120] « Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant

melanoma? – ScienceDirect ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962207024218>

[121] S. Rosso, F. Sera, N. Segnan, et R. Zanetti, « Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: Results from a long-term follow-up study of Italian patients », *Eur. J. Cancer*, vol. 44, n° 9, p. 1275-1281, juin 2008, doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.009.

[122] K. Lasithiotakis, S. Krüger-Krasagakis, A. Manousaki, D. Ioannidou, I. Panagiotides, et A. Tosca, « The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece », Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2006.02492.x>

[123] Aicha LAKRAICHI., « Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région de Marrakech. Thèse doctorat de medecine Marrakech 2007;n°70. »

[124] G. Argenziano, A. Lallas, C. Longo, E. Moscarella, A. Kyrgidis, et G. Ferrara, Éd., « Chapter 3 – Diagnosis of Primary Melanoma », in *Cutaneous Melanoma*, Academic Press, 2017, p. 27-79. doi: 10.1016/B978-0-12-804000-3.00003-X.

[125] J. A. Carlson, J. S. Ross, et A. J. Slominski, « New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma », *Clin. Dermatol.*, vol. 27, n° 1, p. 75-102, janv. 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.007.

[126] Y. Derhy *et al.*, « Évaluation du taux de récurrence ganglionnaire après ganglion sentinelle négatif chez les patients porteurs de mélanome, et analyse des résultats. L'expérience de l'hôpital Saint-Louis, Paris », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 50, n° 2, p. 104-112, avr. 2005, doi: 10.1016/j.anplas.2004.11.004.

[127] M. J. Payette, M. Katz, et J. M. Grant-Kels, « Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report », *Clin. Dermatol.*, vol. 27, n° 1, p. 53-74, janv. 2009,

doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.006.

[128] J. A. Carlson, J. S. Ross, et A. J. Slominski, « New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma », *Clin. Dermatol.*, vol. 27, n° 1, p. 75-102, janv. 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.007.

[129] D. S. Rigel, « Malignant melanoma: Perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis, and treatment », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 46, n° 4, p. 195-198, 1996, doi: 10.3322/canjclin.46.4.195.

[130] Filippo de Braud , David Khayat , Bin B.R. Kroon , Riccardo Valdagni , Paolo Bruzzi , et Natale Cascinelli ., « Malignant melanoma. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 47:35_63. ».

[131] S. Négrier, P. Saiag et le groupe de travail SOR et SFD., « Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé). Bull Cancer avril 2006 ; 93(4) :371-84. ».

[132] Jean-François Seï et Alain Dupuy, « Mélanome et ganglion sentinelle : le rôle pivot du dermatologue libéral en 2021 ».

[133] FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al, « Mélanome. Cancers « données générales, diagnostic et traitement ». Rabat 2016, p. 250-277 ».

[134] B. Guillot *et al.*, « Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 143, n° 10, p. 629-652, oct. 2016, doi: 10.1016/j.annder.2016.07.001.

[135]. S Chagnon, N Lassau, J Augui, Paul Legmann, P Saiag.,

[136] I, Whitley NO, Aisner J., « The use of computed body tomography in malignant melanoma. Kostrubiak 1988;259:2896-289 ».

[137] « Référentiel régional de prise en charge, oncodermatologie, septembre 2015, p.8 », Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.

[138] O. Bruot, V. Laurent, P. Olivier et al, « IRM corps entier avec séquence de diffusion, versus MORPHO-TEP dans le bilan d'extension du mélanome. CHU Nancy 2006. ».

[139] « Cancer Economics: The Role of Research in Cost Containment – Douglas Reintgen, Albert B. Einstein, 1995 ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne].

Disponible sur:

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/107327489500200509>

[140] « A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results – Sim – 1978 – Cancer – Wiley Online Library ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne].

Disponible sur: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(197803\)41:3%3C948::AID-CNCR2820410324%3E3.0.CO;2-Z](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(197803)41:3%3C948::AID-CNCR2820410324%3E3.0.CO;2-Z)

[141] « Inefficacy of Immediate Node Dissection in Stage 1 Melanoma of the Limbs | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne].

Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197709222971202>

[142] « Sentinel lymph-node biopsy in melanoma: is less surgery better? – The Lancet ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)22045-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)22045-3/abstract)

[143] « Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa060992>

[144] « Multiinstitutional melanoma lymphatic mapping experience : the prognostic

value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients | CiNii Research ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570572700495893248>

[145] « Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2001.19.16.3622>

[146] Coit DG, Wong MK; « NCCN Melanoma Panel. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Mar; 7(3):250–75.17. ».

[147] P. Mohr, A. M. M. Eggermont, A. Hauschild, et A. Buzaid, « Staging of cutaneous melanoma », *Ann. Oncol.*, vol. 20, p. vi14-vi21, août 2009, doi: 10.1093/annonc/mdp256.

[148] Di Cesare, A Antunes, F Truchetet., « Mélanome. Encycl Méd Chir 2000 ; 98–595–A–10 ».

[149] G.W. Goerres, H.C. Steinert., « Tomographie à émission de positons et mélanome malin. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2001; 25(6) :355–360. ».

[150] F Léonard, S Maillard, P Meyer, E Moreau, F Renard, JY Roche et al., « Prise en charge des patients adultes atteints de melanome cutane MO. Ann Dermatol Venerol2005 ; 132 :10579–85. ».

[151] M. S. Driscoll et J. M. Grant–Kels, « Hormones, nevi, and melanoma: An approach to the patient », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 57, n° 6, p. 919-931, déc. 2007, doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.045.

[152] « Cutaneous melanoma – The Lancet ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140–>

6736(05)17951-3/abstract

[153] « Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613210>

[154] « Stratégies thérapeutiques non médicamenteuses des carcinomes et mélanomes – ScienceDirect ». Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370018303896>

[155] « « Annales de Dermatologie et de Vénéréologie – Vol 132 – n° 11-C2 – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/revue/ANNDER/132/11-C2/table-des-matieres/> (consulté le janv. 21, 2021). ».

[156] N. S *et al.*, « [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]. – Abstract – Europe PMC », Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/16521904>

[157] M. B. Lens, M. Dawes, T. Goodacre, et J. A. Newton-Bishop, « Elective Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Arch. Surg.*, vol. 137, n° 4, p. 458-461, avr. 2002, doi: 10.1001/archsurg.137.4.458.

[158] « Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial – The Lancet ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)08260-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)08260-3/abstract)

- [159] « Frontiers | Prognostic Value of Multiple Draining Lymph Node Basins in Melanoma: A Matched–Pair Analysis Based on the John Wayne Cancer Institute Experience ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2017.00172/full>
- [160] R. Essner *et al.*, « Efficacy of Lymphatic Mapping, Sentinel Lymphadenectomy, and Selective Complete Lymph Node Dissection as a Therapeutic Procedure for Early–Stage Melanoma », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, n° 5, p. 442-449, juill. 1999, doi: 10.1007/s10434-999-0442-4.
- [161] « The Role of Selective Lymphadenectomy in the Management of Patients with Malignant Melanoma – GLASS – 1995 – Dermatologic Surgery – Wiley Online Library ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00537.x>
- [162] « The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2004.12.177>
- [163] « Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14 », *Réseau Cancérologie D’Aquitaine*.
- [164] D. Buck *et al.*, « Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient’s perspective », *Can. J. Plast. Surg.*, vol. 20, n° 1, p. 10-15, févr. 2012, doi: 10.1177/229255031202000108.
- [165] « A_review_of_frequent_malignancies__part_I_-libre.pdf ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/35896163/A_review_of_frequent_malignanci

es__part_I_-libre.pdf?1418213871=&response-content-
disposition=inline%3B+filename%3DA_review_of_frequent_malignancies_part_I.pdf&
Expires=1731956311&Signature=WGXmcgNonkOMwqlUassIPBiG6jX6ndOFwWsXa-
7DcYdG1vcAbf9-dQ0bf9x2r-
TCKF3GeLxZLL9guHR5Vc6pODHG9yiaWpvL5O5Wqa4H-
ZnqoSbl2bskcrOjP2aB3GIQz57rSS1WjNOLHilr308lh~0GDEtw6L7gl2cz21nFvFKv0VPo
O3JXieblc-
AFnjAcGV8jihGyZBRQzNuvBeh2SafLuPciuUlxcxld6M2wRx8jR82xURTeZiL~RUSTNHFO
z~uSv27znIUbg3N-
Q4UC6CZOvWxSyhQ2IhszYXJDovdDrB4qaWRf7CUknTMcaUeuKwa5Dg~vQfPwku-
~egdow__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

[166] E.-M. NEIDHARDT-BERARD et S. NEGRIER, « Traitement du mélanome disséminé : Mélanome cutané », *Trait. Mélanome Disséminé Mélanome Cutané*, vol. 54, n° 11, p. 1210-1214, 2004.

[167] « Melanoma Treatment (PDQ®) – PDQ Cancer Information Summaries – NCBI Bookshelf ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66034/>

[168] L. B. Jilaveanu, S. A. Aziz, et H. M. Kluger, « Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? », *Clin. Dermatol.*, vol. 27, n° 6, p. 614-625, nov. 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.020.

[169] « Angiogenesis Correlates With Metastasis in Melanoma | Annals of Surgical Oncology ». Consulté le: 18 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10434-999-0070-z>

[170] S. NEGRIER *et al.*, « Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un

mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé) », *Recomm. Pour Prat. Clin. Mise À Jour 2005 Recomm. Pour Prise En Charge Patients Adultes Atteints Un Mélanome Cutané Métastase À Distance Rapp. Abr.*, vol. 93, n° 4, p. 371-384, 2006.

[171] S. NÉGRIER , P. SAIAG, B. GUILLOT, O. VEROLA, C. BAILLY, D. CUPISSOL., « Prise en charge des patients adultes atteints de mélanome cutané sans métastases à distance. *Ann Dermatol venereol* 2005 ; 132 :42–51fr ».

[172] L. A. R. Arm, « Miniaturized single-cell analyses for biomedical applications », EPFL, 2017. doi: 10.5075/epfl-thesis-6960.

[173] « Thérapie génique du mélanome : synthèse des études cliniques publiées – ScienceDirect ». Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866303000614>

[174] H. I. Hall, D. R. Miller, J. D. Rogers, et B. Bewerse, « Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 40, n° 1, p. 35-42, janv. 1999, doi: 10.1016/S0190-9622(99)70562-1.

[175] R. Dummer, M. Hess Schmid, G. Burg, J. Hafner., « Naevi mélanocytaires et mélanome cutané. *Forum Med Suisse* mars 2002;106:224–31. ».

[176] O. Trost, A. M. Danino, N. Kadlub, S. Dalac, C. Hervé, et G. Malka, « Ganglion sentinelle dans le mélanome malin de bas stade : état des lieux en France en 2003 », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 50, n° 2, p. 99-103, avr. 2005, doi: 10.1016/j.anplas.2004.11.002.

[177] S. Abraham V. Piguet., « Mélanome et génomique. *Rev Med Suisse* 2002 ; 619. ».

[178] « Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2000.18.1.158>

- [179] « Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma – Lasithiotakis – 2008 – Cancer – Wiley Online Library ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.23359>
- [180] P. A. Gimotty *et al.*, « Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 9, p. 1129-1134, mars 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.08.1463.
- [181] E. Zettersten, L. Shaikh, R. Ramirez, et M. Kashani-Sabet, « Prognostic factors in primary cutaneous melanoma », *Surg. Clin.*, vol. 83, n° 1, p. 61-75, févr. 2003, doi: 10.1016/S0039-6109(02)00094-4.
- [182] J.-P. Willi *et al.*, « Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma », *Nukl. – Nucl.*, vol. 46, p. 244-251, déc. 2017, doi: 10.3413/nukmed-0095.
- [183] « A Role for FDG-PET in the Surgical Management of Stage IV Melanoma | Annals of Surgical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1245/ASO.2004.06.923>
- [184] « Impact of Ulceration in Stages I to III Cutaneous Melanoma As Staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: An Analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2004.03.075>
- [185] « An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma¹ – Balch – 2004 – CA: A Cancer Journal for Clinicians – Wiley Online Library ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/canjclin.54.3.131>

[186] « Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma (review). » Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/or/5/4/905>

[187] « The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy – ScienceDirect ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962206025278>

[188] « Long-Term Results of a Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Prognostic Factors and Surgical Results for Intermediate Thickness Melanomas (1.0 to 4.0 mm) | Annals of Surgical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10434-000-0087-9>

[189] T. F. Kimsey, T. Cohen, A. Patel, K. J. Busam, et M. S. Brady, « Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma: Implications for Nodal Basin Staging », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, n° 5, p. 1176-1183, mai 2009, doi: 10.1245/s10434-009-0350-7.

[190] S. S. Agarwala *et al.*, « LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951) », *Eur. J. Cancer*, vol. 45, n° 10, p. 1807-1814, juill. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.016.

[191] « Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High-Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694 | Journal of Clinical Oncology ». Consulté le: 20 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.17.1777>

[192] V. Bataille et E. de Vries, « Melanoma—Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention », *BMJ*, vol. 337, p. a2249, nov. 2008, doi: 10.1136/bmj.a2249.



أطروحة رقم 25/009

سنة 2025

النقائل العقدة الميلانينية

(بصدد 25 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/01/08

من طرف

السيدة دعاء جايات

المزداة في 22 أكتوبر 1998 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الجلد – نقائل العقدة الليمفاوية – تشريح العقدة الليمفاوية – العقدة الليمفاوية الخافرة
التشخيص

اللجنة

السيد المريني عبد المجيد الرئيس و المشرف

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد بواغروم عبد اللطيف

أستاذ في جراحة الأوعية الدموية

أعضاء

السيد الإدريسي محمد

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد عبيد حاتم

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل