

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**ASPECTS CLINIQUES,
ANATOMOPATHOLOGIQUES, THERAPEUTIQUES
ET EVOLUTIFS DES MELANOMES CUTANES ET
MUQUEUX AU CHU HASSAN II DE FES
A PROPOS D'UNE SERIE PROSPECTIVE DE 68cas**

MEMOIRE PRESENTE PAR

DR. EL HAOUARI AZIZA

Née le 3 SEPTEMBRE 1984 à TAZA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sous la direction du :

PROFESSEUR HARMOUCH TAOUFIK

Session : JUIN 2015

ABREVIATIONS

ALM	: Mélanome Acro–Lentigineux
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
Anapath	:Anatomo–Pathologie
CDKN2A	: cyclin–dependent kinase inhibitor 2A.
CDK4	: cyclin–dependent kinase 4
EDTA	: Ethylène diamine tétra acétique
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EGF	: Endothelial Growth Factor
EMA	: Antigène épithélial membranaire
ESMO	: la Société Médicale Européenne d'Oncologie
FNCLCC	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GS	: Ganglion Sentinelle
HES	: Hématoxyline Eosine Safran
H/F	: Homme/Femme
HLA	: Human leucocyte antigen
HMB45	: Marqueur Mélanique
HPF	: Champs de Microscope à Fort grossissement
IB	: Indice de Breslow
IFN	: Interferon
IHC	: Immunohistochimie
IL–2	: Interleukine 2
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
KD	: kinase domain
Kit	: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
MAPK	: Mitogen–activated protein kinases
ORL	: Oto Rhino Laryngologie
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PS 100	: Protéine S100
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homologue
Raf	: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RP	: Protéine C Réactive
RBP	: Ras binding domain
RR	: Risque Relatif
RT–PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SSM	: Mélanome superficiel extensif ou SSM
TDM	: Tomodensitometrie

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	7
PATIENTS ET METHODES	9
I– Matériels.....	10
1 – Patients.....	10
2– Données individuelles des patients	10
II– Méthodes.....	11
1 – Prise en charge macroscopique	11
2– Hématoxyline Eosine Safran	12
3– Immunohistochimie	12
RESULTATS	14
I–Analyse des résultats	15
A– Paramètres épidémiologiques	15
B– Paramètres cliniques	16
C– Paramètres paracliniques	19
D– Traitement	23
E– Evolution	23
DISCUSSION	26
<u>CHAPITRE I</u> : DEFINITION	27
<u>CHAPITRE II</u> : RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	28
<u>CHAPITRE III</u> : Anomalies génétiques impliquées dans le mélanome.....	34
Gène Braf	34
Gène Ckit	36
Intérêt thérapeutique.....	39
Autres gènes	39

<u>CHAPITRE IV</u> : EPIDEMIOLOGIE	43
A– Données statistiques	43
1– Fréquence	43
2– Sex–ratio	45
3– Répartition selon l'âge	45
4– Topographie	46
B– Facteurs de risque	47
<u>CHAPITRE V</u>: ASPECTS CLINIQUES ET DERMATOSCOPIQUES	51
A– Aspects cliniques	51
B– La dermatoscopie	60
<u>CHAPITRE VI</u> : HISTOPATHOLOGIE DU MELANOME	62
I– Histogénèse du mélanome	62
II– Le diagnostic anatomopathologique	63
1– Principe et intérêt de la biopsie–exérèse	63
2– examen anatomopathologique.....	64
III– Diagnostic histologique selon le type histogénétique	73
1– Le mélanome acro–lentigineux	73
2– Le mélanome nodulaire.....	74
3– Le mélanome de Dubreuilh	75
4– Mélanome superficiel extensif (SSM.....	76
5. Autres formes particulières.....	77
<u>CHAPITRE VII</u>: BILAN DU MELANOME ET CLASSIFICATION	82
A–Bilan du mélanome	82
B–Classifications	85
<u>CHAPITRE VIII</u> : EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	87
I– Evolution	87

II– Pronostic	89
A– Critères cliniques	89
B – Critères histologiques	90
C – Facteurs biologiques	96
<u>CHAPITRE IX : TRAITEMENT – SURVEILLANCE</u>	98
A– Traitement du mélanome	98
I. Stade de la tumeur primitive.....	98
1– La chirurgie	99
2– Recherche et analyse du ganglion sentinelle dans la prise en charge initiale.....	99
3– Traitements adjuvants au stade initial	99
II– Stade locorégional	101
III–Stade de métastases ganglionnaires	101
1– Curage ganglionnaire	101
2– Traitement adjuvant après réalisation du curage ganglionnaire	101
3– Radiothérapie	102
IV. Au stade de métastases viscérales	102
1– Chirurgie	102
2– Radiothérapie	102
3– Chimiothérapie.....	102
4– Immunomodulateurs	103
V. Traitements en cours d'évaluation	103
VI. Thérapies ciblées	104
CHAPITRE X:PREVENTION DU MELANOME	109
1– La prévention primaire du mélanome	109
2– La prévention secondaire du mélanome	110

3– Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du	
Mélanome	111
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	113
RESUME	115
BIBLIOGRAPHIE	118

INTRODUCTION

Le mélanome est une prolifération néoplasique maligne faite de cellules d'origine neuroéctodermiques de type mélanocytes avec ou sans pigment mélanique.

Le plus souvent, de localisation cutanée, mais aussi peut se développer sur des muqueuses notamment digestives, mais avec un pronostic plus réservé. Son incidence augmente dans les populations à peau claire, en particulier les tranches d'âge de 30–50 ans.

Il possède un grand potentiel métastatique .Aucune thérapeutique n'a prouvé son efficacité sur la survie des malades en phase métastatique d'ou l'importance du dépistage et de la prévention.

L'examen histologique permet de confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur et de déterminer les critères histopronostiques : Degré d'invasion (classification de Clark) et l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow).L'exérèse chirurgicale avant la dissémination métastatique est l'unique traitement curatif disponible. La chimiothérapie et l'immunothérapie et les thérapeutiques ciblées sont envisagées.

Actuellement, le développement de la biologie moléculaire a permis d'aborder les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et de mettre en lumière des gènes impliqués dans cette évolution. Toutefois, la variabilité génotypique associée au mélanome rend le ciblage thérapeutique complexe, et constitue actuellement un défi majeur en termes de traitement.

Objectifs de notre travail :

- Etudier les différents aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des mélanomes à travers une étude rétrospective, portant sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Fès de 2009 à 2014.

PATIENTS ET METHODES

A – Matériels :

1) Patients

Il a été inclus dans l'étude, 68 patients atteints d'un mélanome cutané et muqueux diagnostiqué par une étude anatomopathologique au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU HASSAN II de FES.

2) Données individuelles des patients.

Nous avons recueilli les données à partir des dossiers médicaux des services de, dermatologie, traumatologie, de gastrologie, d'ophtalmologie et de pneumologie du CHU HASSAN II de FES.

Pour chaque patient ont été relevés les renseignements suivants :

2-1. Epidémiologiques : âge, sexe, l'origine, le niveau socio-économique, lieu d'habitat et profession.

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

2-3. Histologiques : aspect de la couche cornée, structure de l'épiderme, intensité de la prolifération lentigineuse, nombre de mitoses, présence d'une composante nodulaire, phase d'extension, présence de nécrose, d'ulcération, de pigmentation, de régression, d'engainement péri nerveux, et d'extension vasculaire.

Par ailleurs, on a précisé le type histologique de la tumeur, l'Indice de Breslow, le niveau de Clark, l'état des limites d'exérèse, et les résultats de l'immuno-marquage à la PS100, à la Melan A, et au CD117.

2-4. Thérapeutiques et évolutifs.

B – Méthodes

1) Prise en charge macroscopique :

- La prise en charge macroscopique des prélèvements reçus au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologiques dépend du type du prélèvement.

– Les biopsies :

- Le nombre est compté et leur topographie est notée.
- leur diamètre est mesuré.
- enfin inclus en totalité sur leur face latérale pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion.

– Les pièces d'exérèse :

- D'abord, mesurer la pièce, la tumeur et les marges de sécurité.
- ensuite, La pièce est ouverte longitudinalement.
- Pour la tumeur, on précise: Le siège, la couleur, la consistance, l'aspect (Bourgeonnant ou ulcéré), le remaniement hémorragique, l'extension par rapport aux limites de résection latérales et profondes.

Par la suite :

- encrer La limite de résection profonde.
- encrer les limites latérales de la même couleur si la pièce n'est pas orientée ou de deux couleurs si la pièce est orientée.
- Finalement, tous les prélèvements sont repérés sur un schéma.

Pour les lésions de grand volume, non incluables en entier, il est possible de faire des coupes parallèles au petit axe ou des prélèvements en croix. [53].

L'important est d'échantillonner la tumeur en prenant à la fois les zones les plus invasives et la composante intra-épidermique latérale témoin de la phase de croissance horizontale du mélanome.

2)– Hématoxyline Eosine Safran :

- Les diagnostics de nos cas ont reposé sur l'étude histologique des biopsies ou des pièces opératoires.
- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).
- La fixation dépend de la taille du prélèvement 5–12 heures pour les biopsies et 24 heures pour les pièces opératoires.
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres.
- Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques tels que l'hématoxyline qui colore les noyaux en bleu ou en noir, et de colorants acides teintant le cytoplasme en rose ou en rouge tel que l'éosine. Le safran colore les fibres conjonctives en jaune.
- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

3)– Immunohistochimie : [1]

Cette technique se fait sur les blocs de paraffine et passe par plusieurs étapes

:

- La préparation à la technique (déparaffinage) :
 - Le passage à l'étuve (37°) pendant 1 nuit.
 - Toluène (2bains) ; 5–10 min chacun.
 - Alcool absolu (3bains) ; 5–10 min chacun.
 - Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Technique :
 - Egoutter les lames.

- Passage dans H₂O₂ à 0,4% ; 15 min.
- Rinçage à l'eau courante ; 10 min.
- Passage dans le Tampon citrate bouillant PH=6,5 ; 5 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Rinçage avec PBS (1 bain) ; 5 min.
- Egoutter les lames et entourer les fragments par le PA, Mettre le bloquant sur le fragment ; 15 min.
- Disposer les lames dans une chambre stérile.
- Application de l'anticorps I et incubation dans une chambre humide et noire.
- Egoutter un peu les lames, les mettre dans un panier.
- Rinçage dans du PBS (2bains); 5 min chacun.
- Application de l'anticorps II ; 30 min.
- Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Application de la peroxydase.
- Rinçage dans du PBS (2bains) ; 5 min chacun.
- Egoutter les lames.
- Application sur chaque lame de 2 gouttes de substrat chromogène ;
- 10–15 min.
- Rinçage à l'eau courante.
- Egoutter les lames.
- Application de l'hématoxyline ; 2 min.

RESULTATS

II– Analyse des résultats :

A– Paramètres épidémiologiques.

1– Sexe

Parmi les 68 cas explorés, il y avait 26 hommes et 42 femmes, le sexe ratio H/F était donc 0.59H/1F.

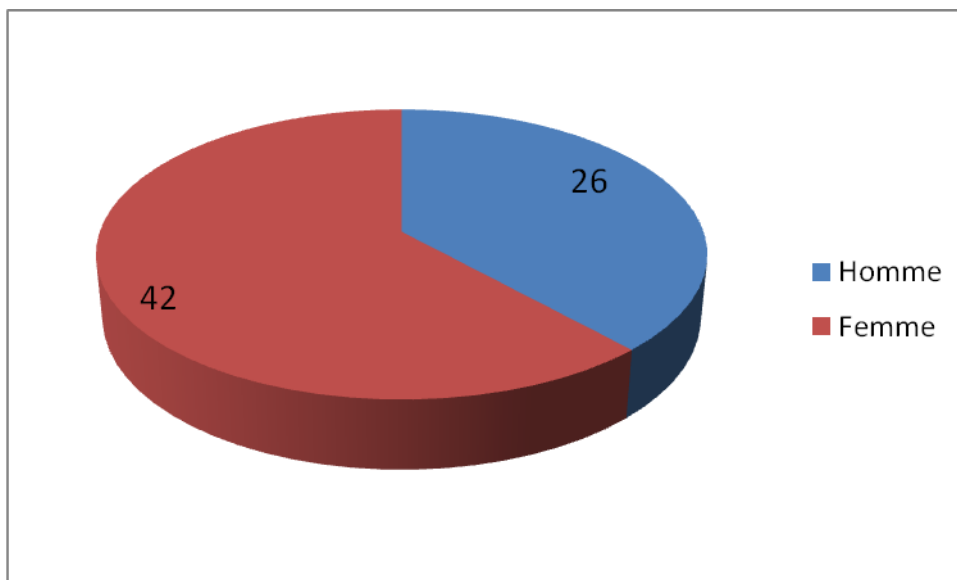


Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe

2– Age

L'âge des patients de notre série varie entre 4 et 86 ans, avec un âge moyen de 57.56 ans et un âge médian de 54 ans.

3- Phototype

50 patients (73.9%) avaient un phototype du groupe IV, 12 avaient un phototype du groupe III (17.4%), et avaient un phototype II (8.7%).

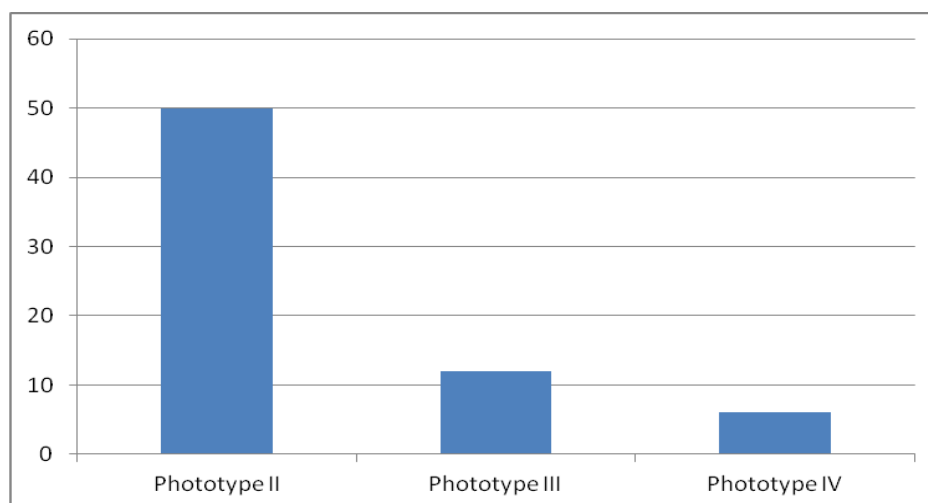


Figure 2 : Répartition des patients selon le phototype.

B- Paramètres cliniques :

1- Antécédents :

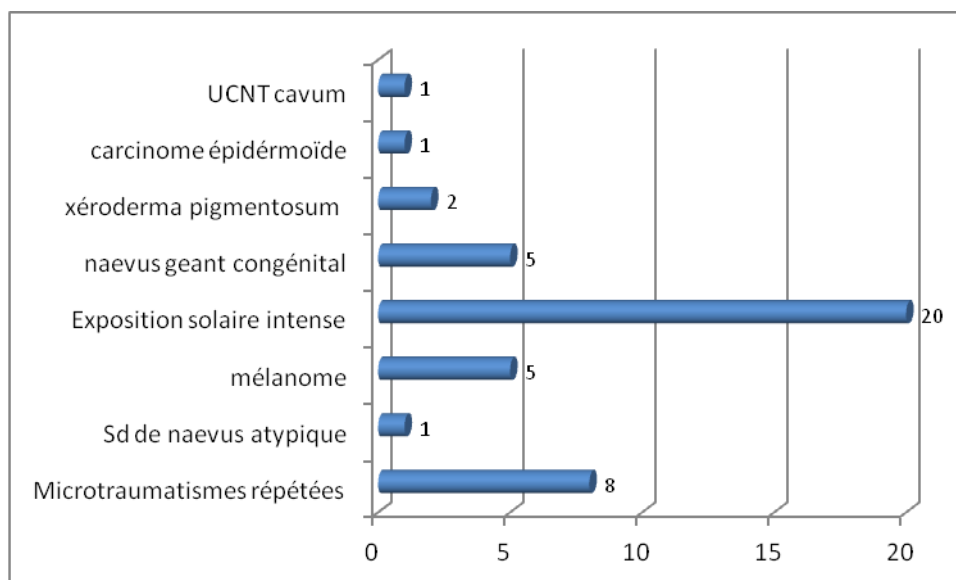


Figure 3 : Répartition des patients selon les antécédents.

2- Délai de consultation :

Le délai entre les premiers signes cliniques remarqués par le patient et sa consultation varie entre 2 mois et 10 ans avec un délai moyen de consultation de 3 ans.

3- Topographie :

Tableau 1 : Répartition du mélanome selon les différentes localisations.

Localisation du mélanome	Visage			Tronc et dos	Membres		Muqueuse				ganglionnaire	pleurale
		Cérébrale	Médullaire		Non acral	acral	Anorectal	molaire	palais	oculaire		
Nombre de cas	11	1	1	7	10	23	6	1	1	2	4	1
Pourcentage %	16,17%	1,47%	1,47%	10,79%	14,7%	33,82%	8,8%	1,47%	1,47%	2,94%	5,8%	1,47%

4- Taille de la tumeur :

La taille tumorale clinique varie entre 0,3 cm et 22 cm avec une moyenne de 5 cm.

Pour avoir une corrélation plus précise entre la taille clinique et l'indice de Breslow, nous avons réparti les patients entre des différents groupes, en fonction de la taille tumorale clinique (≤ 1 cm, de 1.1 à 3 cm, de 3.1 à 5 cm et > 5 cm).

L'indice de Breslow (≤ 1 mm, 1,1–2mm, 2,1–4mm et > 4 mm).

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant : (Valeurs de p $< 0,05$ considérées significatives).

Tableau 2 : de corrélation entre la taille clinique et histologique (l'indice de Breslow) des différents cas du mélanome.

		Indice de Breslow			
		≤ 1 mm	1,1–2mm	2,1–4mm	> 4 mm
Taille clinique (cm)	≤ 1 cm (5cas)	20%(1)	40%(2)	40%(2)	–
	1,1–3cm (28 cas)	7,2%(2)	3,6% (1)	39,3 %(11)	50%(14)
	3,1–5cm (5cas)	–	–	21,4%(3)	78,6%(11)
	> 5 cm (7cas)	–	–	–	100%(14)

P=0.02 (significatif)

5- Type anatomo-clinique :

Dans notre série, vingt six patients avaient un mélanome de type nodulaire, seize patients ont présenté un mélanome acro-lentigineux, neuf patients ont présenté un mélanome muqueux (rectale(6), palais(1), naso-sinusien(1) et oculaire(2)), quatre cas de mélanome type SSM, cinq cas de mélanome sur mélanose de Dubreuilh et six patients présentaient de métastase d'un mélanome (pleurale(1), cutanée(1) et ganglionnaire(4)), un seul cas de mélanome cérébral et médullaire.

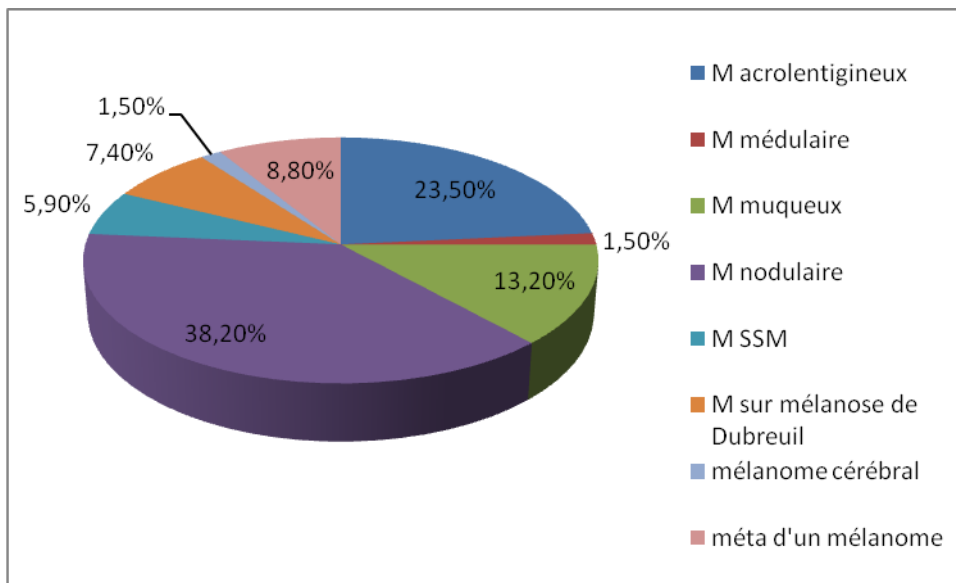


Figure 4 : Répartition des cas selon le type histologique

C– Paramètres paracliniques:

1. L'examen dermatoscopique

Effectué chez 30 patients (tous les patients du service de dermatologie), a montré dans tous les cas, une pigmentation diffuse hétérochrome suspecte de malignité.

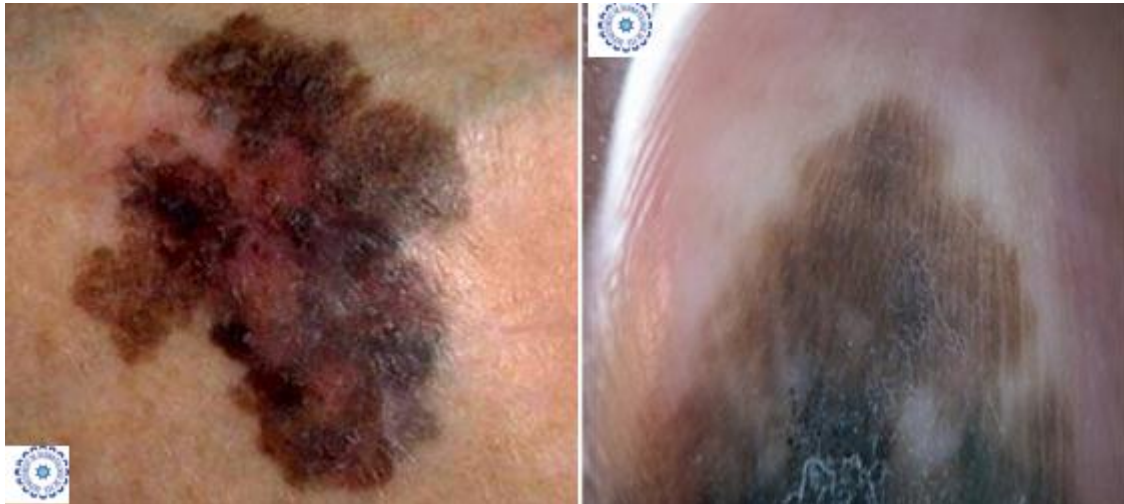


Figure 5 : Mélanome nodulaire [186] Figure 11: Mélanome acrolentigineux [186]

2. L'étude histologique

Des cas de mélanome diagnostiqués a révélé que :

La tumeur était en phase d'extension verticale dans 70 % des cas.

- Le nombre de mitoses était en moyenne : 8 mitoses / 10 champs. Il varie de 2 à 26 mitoses / 10 champs.
- L'ulcération était présente dans 60 % des cas.
- La nécrose était retrouvée dans 8 cas (12%).
- L'engainement périnerveux était présent dans 4 cas (6%), alors que l'extension vasculaire a été trouvée chez trois cas.

- L'indice de Breslow varie entre 0,5 mm et 20 mm avec une moyenne de 8 mm, en fonction du type histologique :

Tableau 3 : corrélation entre l'indice de Breslow et le type histologique

Type histologique	Breslow (en mm)			
	≤ 1	1,1-2	2,1-4	> 4
M.Acrolentigineux(16)	6,3%(1)	–	43,8%(7)	50%(8)
M. Nodulaire (26cas)	–	3,8%(1)	15,4%(4)	80,8%(21)
M sur Mélanose de Dubreuilh(5cas)	20%(1)	20%(1)	40%(2)	40%(1)
M.SSM (4cas)	25%(1)	25%(1)	50%(2)	–
M. Muqueux (9cas)	–	–	11,1%(1)	88,9%(8)

P=0.012 (significatif)

A partir des données du tableau, on note que l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm dans 88,9% des cas de mélanome muqueux et dans 80,8% des cas de mélanome nodulaire.

- Le niveau de Clark était à V chez 14 patients (26,4%), IV chez 27 patients (50,9%), III chez 7 patients (13,2%), II chez 4 patients (7,5%), et I (1,9%) chez un seul patient.

Pour les mélanomes non cutanés et les métastases, il n'était pas calculé.

Aucun cas de régression n'a été observé.

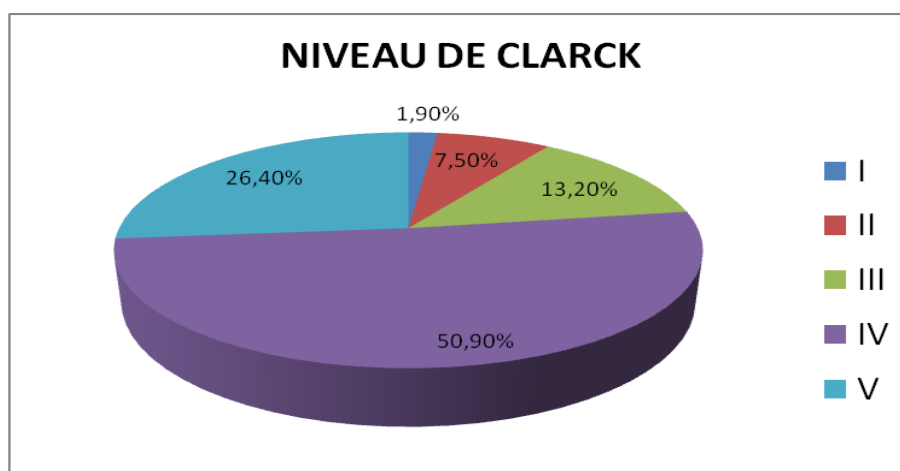


FIGURE 6 : Niveau de Clark

3. L'étude immuno-histochimique:

- PS 100 a été positive chez 59 patients (86%).
- Mela A a été positive chez 66 patients (97%).
- HMB45 été positive chez 68 patients (100%).

Tableau 4 : corrélation entre les différents marqueurs

Type histologique	PS100 +	HMB45+	Melan.A+
M. Acrolentigineux	87,5(14/16)	100%(16/16)	100%(8/16)
M. Nodulaire	84(22/26)	100%(26/26)	100%(26/26)
M. Mélanose de Dubreuilh	100%(5/5)	100% (5/5)	80%(4/5)
M.SSM	100%(4/4)	100%(4/4)	100%(4/4)
M. Muqueux	100%(9/9)	100%(9/9)	88%(8/9)
M. cérébral et médullaire	100%(2/2)	100%(2/2)	100%(2/2)
Métastase de mélanome	50%(3/6)	100%(6/6)	100%(6/6)
Prévalence	0,84(non significatif)	0,06(non significatif)	0,051(non significatif)

immunohistochimiques et le type histologique.

On note dans notre série que l'HMB45 (100%) et le Melan A (97%) sont les marqueurs les plus sensibles puis la PS100 (86%).

4. Les métastases :

Retrouvées chez 29 patients (42,6%), étaient :

- Pulmonaires chez 26 des patients.
- Ganglionnaires chez 26 patients.
- Cérébrales chez 5 patients, osseuses chez 6 patients et péritonéales chez 2 patients.
- hépatiques chez 9 patients.
- Surréaliennes chez 5 patients.

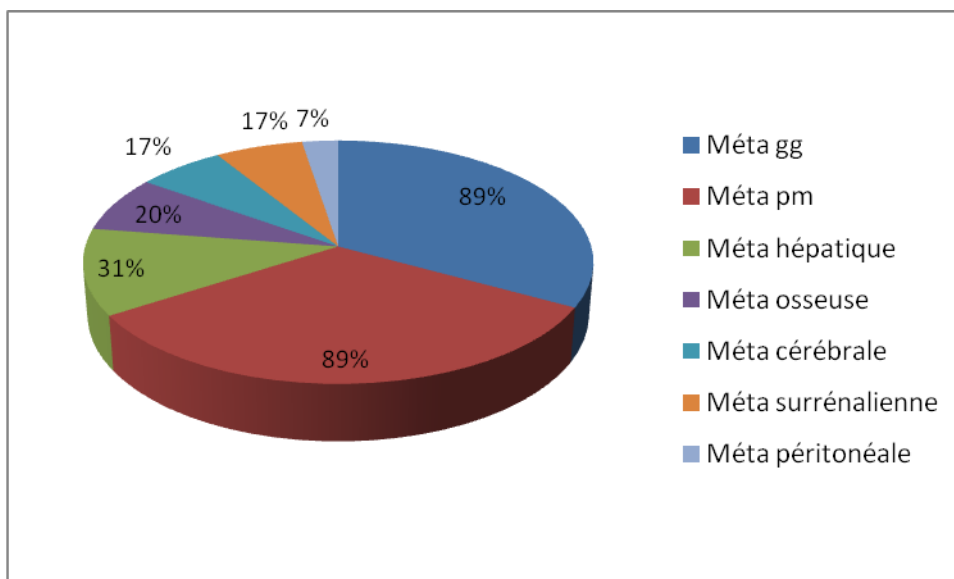


Figure 7 : Répartition des métastases

Nous avons évalué la corrélation entre le type histologique et le développement de métastases. Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : corrélation entre le type histologique et le développement de métastases

Type histologique	Présence Métastase	Absence Métastase	N.cas
M.Acrolentigineux	18,8%(13)	81,2%(3)	16
M. Nodulaire	42,3%(11)	57,7%(15)	26
M/Mélanose de Dubreuilh	60%(3)	40%(2)	5
M.SSM	0%	100%(4)	4
M. Muqueux	88,9%(8)	11,1%(1)	9

$P=0.013$ (significatif)

Les cas de mélanome muqueux et de mélanose de Dubreuilh ont présenté des métastases dans 88,9% et 60%.

Par contre on note l'absence de métastases à 100% dans le mélanome type SSM.

Nous avons aussi évalué la corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases :

Tableau 6 : corrélation entre l'indice de Breslow et le développement de métastases

Indice de Breslow	Présence de métastase	Absence de métastase	N.cas
≤ 1 mm	33,3(1)	66,3%(2)	3
1,1–2mm	66,3%(2)	33,3(1)	3
2,1–4mm	87,5%(14)	12,5%(2)	16
> 4 mm	52,6(20)	47,4%(18)	38

P=0.03 (significatif)

On note que les patients ayant un indice de Breslow > 4 mm ont développé des métastases dans 52,6% des cas. Alors que les cas qui ont eu un indice de Breslow ≤ 1 mm, n'ont pas présenté de métastases dans 66,3% des cas.

D– Traitement

- Chirurgical : indiqué chez 65 patients :
 - ❖ Exérèse chirurgicale : 49 patients. (75,4%)
 - ❖ Amputation des membres : 9 patients. (13,8%)
 - ❖ Amputation abdomino–pelvienne : 5 patients. (7,7%)
 - ❖ Enucléation : 2 patients. (3,1%)
- Chimiothérapie : indiquée chez 25 patients. (36%)
- Radiothérapie : indiquée chez 3 patients. (4%)

E– Evolution :

La durée moyenne du suivie était de 21 mois avec des extrêmes de 3mois et 36mois:

- ✓ 23 patients sont toujours en vie sans récurrence locale ou régionale
- ✓ 15 patients ont présenté une récurrence locale pour laquelle ils ont eu une réexérèse. Actuellement ils sont en vie sans notion de récurrence.
- ✓ 5 patients ont été perdus de vue.
- ✓ 14 patients sont décédés, ils ont été d'emblée métastatiques.

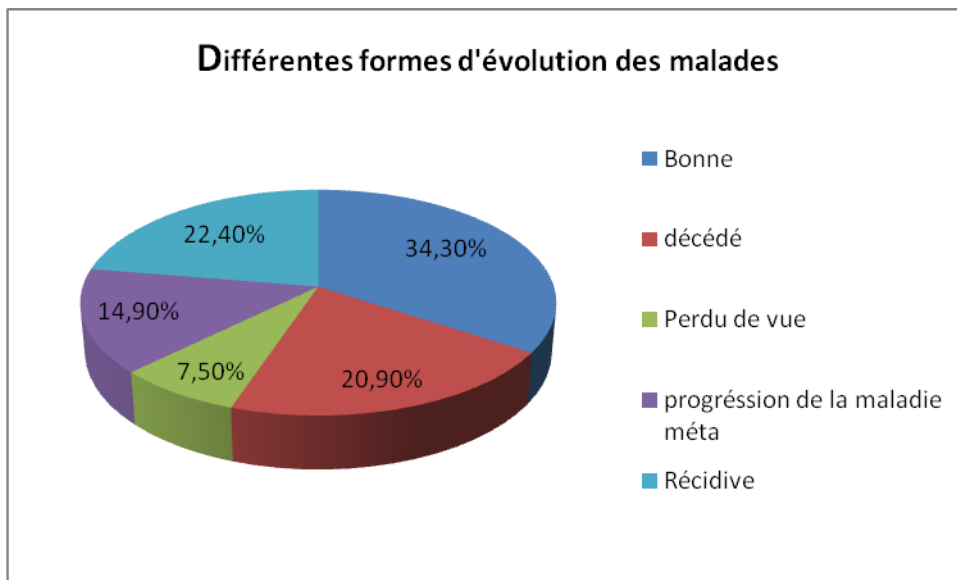


Figure 8 : Différentes formes d'évolution des malades

Pour avoir des résultats plus précis, nous avons évalué la corrélation entre le type histologique et l'évolution.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

Tableau 7 : corrélation entre le type histologique et l'évolution.

Type histologique	Bonne évolution	Mauvaise évolution
M.ALM	87,5(14/16)	12,5%(2/16)
M. Nodulaire	65,4(17/26)	34,6%(9/26)
M.SSM	100%(4/4)	0%(0/4)
M/M. Dubreuilh	40%(2/5)	60%(3/5)
M. Muqueux	22,2%(2/9)	77,8%(7/9)

P=0.024 (significatif)

L'analyse des résultats de tableau permet de conclure que les cas de mélanomes ALM, SSM et nodulaire ont été marqué par une bonne évolution.

Alors que les patients ayant un mélanome muqueux et de Dubreuilh ont présenté une mauvaise évolution.

Les corrélations entre l'indice de Breslow et l'évolution ont été également évaluées :

Tableau 8 : corrélation entre l'évolution et l'indice de Breslow.

Indice de Breslow	Bonne évolution	Mauvaise évolution
$\leq 1\text{ mm}$	100%(3 / 3)	–
1,1–2mm	66,7%(2 / 3)	33,3% (1 / 3)
2,1–4mm	6,3%(1 / 16)	93,7% (15 / 16)
$> 4\text{ mm}$	34,3(13 / 38)	65,7%(25 / 38)

P=0.039 (significatif)

On remarque qu'en cas d'IB $\leq 1\text{ mm}$, on a une bonne évolution dans 100% des cas. Par contre, on note une mauvaise évolution dans 65,7%, en cas de Breslow > 4 .

DISCUSSION

CHAPITRE I : Définitions : [2, 3]

Mélanome'' : terme issu du grec « mélas » : noir et « oma » : tumeur.

C'est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes (cellules qui synthétisent la mélanine qui est à l'origine de la pigmentation de la peau), apparaissant le plus souvent sur la peau ou rarement sur les muqueuses. Le plus souvent de novo ou plus rarement sur un naevus préexistant.

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

Ces tumeurs mélanocytaires, sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes, comme les taches café au lait, et les éphélides du sujet roux.

CHAPITRE II :

RAPPEL HISTOLOGIQUE [4, 5,6]

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1).

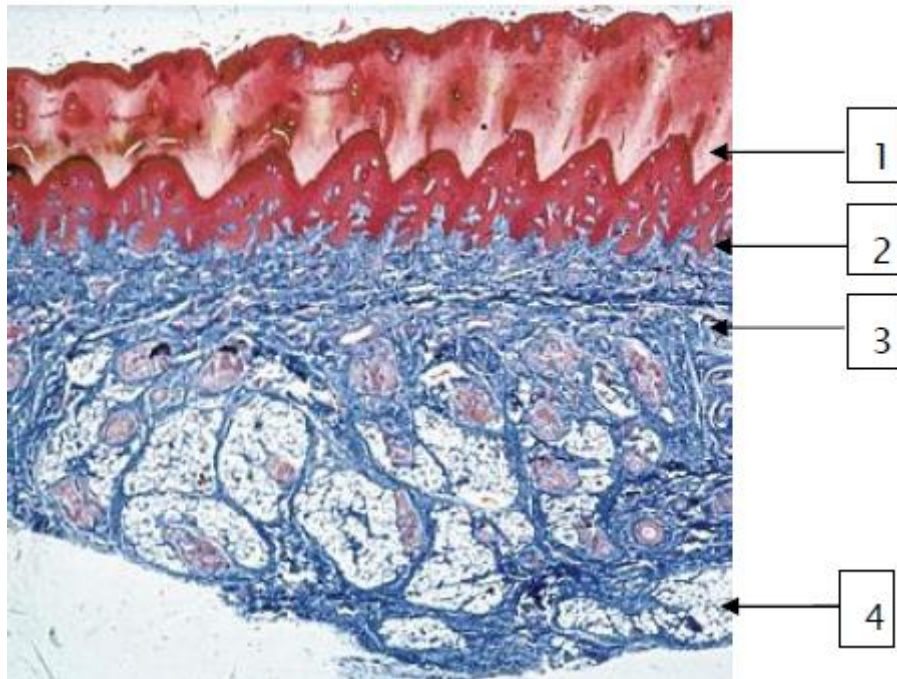


Figure 9: Coupe histologique de la peau (Coloration : Trichrome de Masson bleu) [6].

1 : L'épiderme. 2 : Jonction dermo-épidermique. 3 : Derme. 4 : Hypoderme.

1. L'épiderme,

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

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

1-1. Les kératinocytes:

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

- La couche basale ou germinative : cellules cubiques ou prismatiques, prolifèrent par division mitotique et assurent le renouvellement de l'épiderme.
- La couche à épines ou spinocellulaire : les cellules commencent à s'aplatir, mais leur noyau et organites cytoplasmiques sont intacts. Les épines observées en microscopie optique correspondent à des systèmes de jonction appelés : Desmosomes.
- La couche granuleuse : cellules très aplaties, les noyaux commencent à dégénérer et surtout commencent à apparaître les grains de kératohyaline.
- La couche de transition appelée également couche claire.
- La couche cornée est formée de kératinocytes ayant perdu leur noyau et leurs organites.

1-2. Les mélanocytes :

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques. Les mélanocytes sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaire avec les cellules voisines, notamment les tonofilaments et

les desmosomes. Par contre, on note la présence de filaments intermédiaires de vimentine et de mélanosomes.

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

Une UEM= un mélanocyte + une quarantaine de kératinocytes.

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

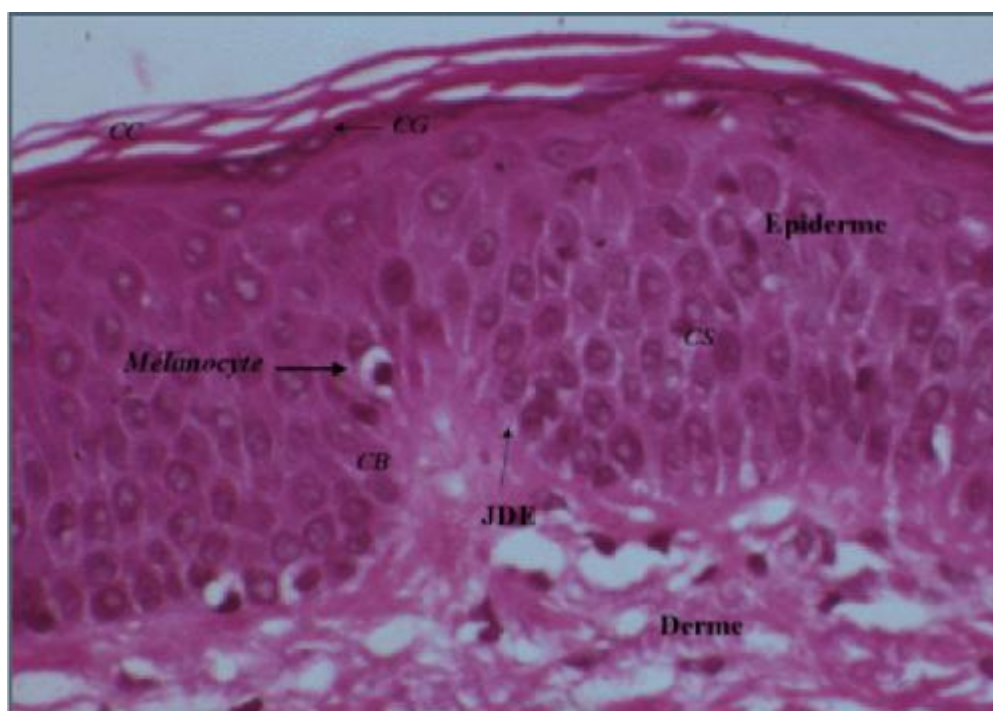


Figure 10 : Coupe histologique montrant la disposition des mélanocytes au niveau de l'épiderme.

CC : Couche cornée CG : Couche granuleuse JDE : Jonction dermo-épidermique
CS : Couche spinocellulaire CB : Couche basale.

1-3. Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme, pourvues de corps cellulaires peu colorés, riches en lysosomes, et contiennent des inclusions caractéristiques appelées « corps de Birbeck » qui sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi.

Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes.

1- 4. Les cellules de Merckel :

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

- Possèdent des granules neuro-endocrines arrondis entourés par une membrane.
- des terminaisons nerveuses amyéliniques intraépithéliales viennent au contact de ces cellules.

Elles jouent un rôle sensoriel et neurosécrétoire.

2 – Le derme :

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

Il s'organise en deux couches :

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

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

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

3 – L'hypoderme :

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

4 – Les annexes cutanées :

4 – 1. Les glandes sudoripares :

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

4 – 2. Le follicule pilo-sébacé :

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

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

4 – 3. Les ongles :

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

5– La vascularisation de la peau :

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

6– L’Innervation de la peau :

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

CHAPITRE III :

ANOMALIES GENETIQUES DU MELANOME

Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome

- ✓ Voie Braf : 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle (SSM).
- ✓ Voie Ckit (CD117) : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome, mais 10–20% dans le site acral et muqueux.

✓

I. Voie de BRAF

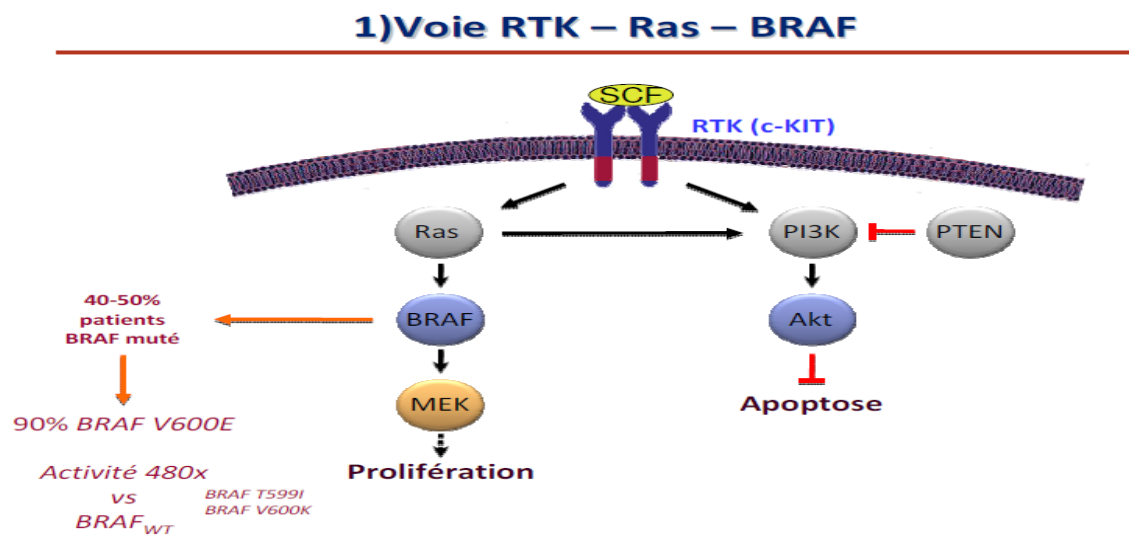


Figure 11: Voie RTK–Ras–Braf [7]

1. Gène BRAF: [8–21]

C'est un proto-oncogène qui appartient à la famille de sérine-thréonine kinase. Elles participent à la voie de signalisation des MAP kinases par la transduction du signal mitotique de la membrane cellulaire vers le noyau. Son

expression est prédominante dans les cellules hématopoïétiques, nerveuses, dans les testicules est aussi dans les cellules folliculaires au niveau de la thyroïde. [9]

2. Mutation du gène B-raf dans le mélanome :

Les mutations du gène *BRAF* semblent constituer un élément précoce dans l'évolution du mélanome, la progression métastatique de la maladie et la prolifération vasculaire associée au développement tumoral. Elles sont détectables dès la phase de croissance horizontale de ce cancer. Le transfert *in vitro* du gène *BRAF* muté conduit à des modifications du phénotype des mélanocytes, avec augmentation de leur prolifération et formation de tumeurs [20].

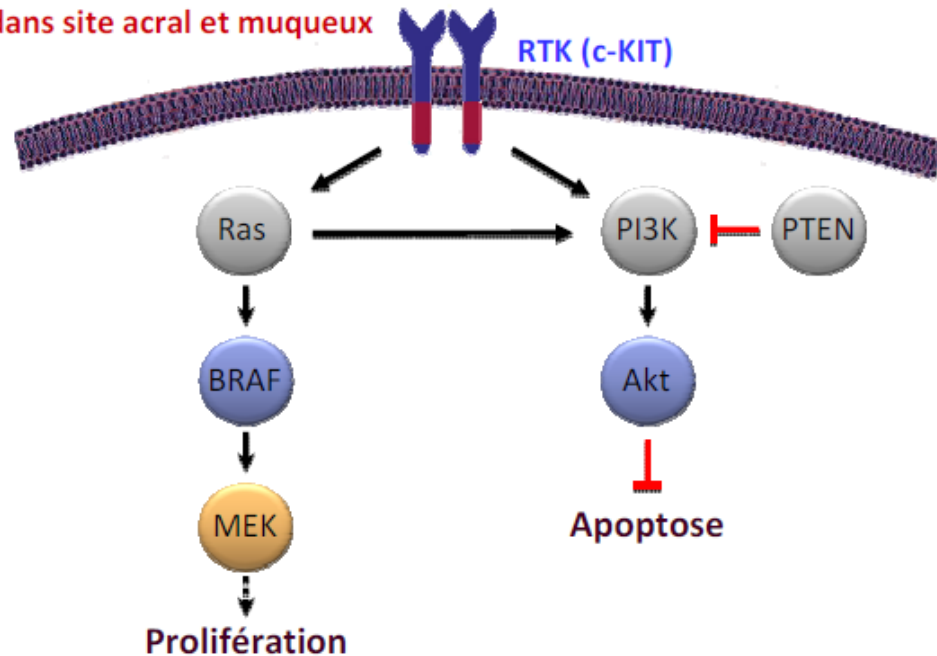
Associées à un mélanome, les mutations du gène *BRAF* sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente (dos, jambes) et surtout dans 50 à 60% des mélanomes (MM) à extension superficielle (SSM). En revanche, ces mutations sont rares sur les zones exposées de manière chronique aux radiations solaires (visage, extrémités des membres), et aussi rares dans les MM acro-lentigineux (ALM), muqueux et de Dubreuilh, absentes au cours des mélanomes oculaire et desmoplastique. *In vitro*, la suppression des produits d'expression du gène *BRAF* limite la prolifération cellulaire.

II. Anomalie du gène CKIT [22, 23, 54]:

2) Voie de C-kit

2 à 6% mutation Mélanome Malin

Mais 10-20% dans site acral et muqueux



1. Smalley K and Sondak V. Melanoma — An Unlikely Poster Child for Personalized Cancer Therapy, N Engl J Med, 2010

Figure 12 : La voie du Ckit [7].

1. Définition [22, 23, 24]:

Le gène KIT code pour un récepteur transmembranaire tyrosine

Kinase de type III. Il comporte cinq domaines distincts comprenant un domaine extracellulaire glycosylé de liaison au ligand contenant 5 répétition de type immunoglobuline (codée par les exons 1Y9), un domaine transmembranaire hydrophobe (codée par l'exon 10), et une partie intracellulaire constitué d'un

domaine juxtamembranaire (codé par l'exon 11) et 2 domaines intracellulaires tyrosine kinase (codées par les exons 12Y21).

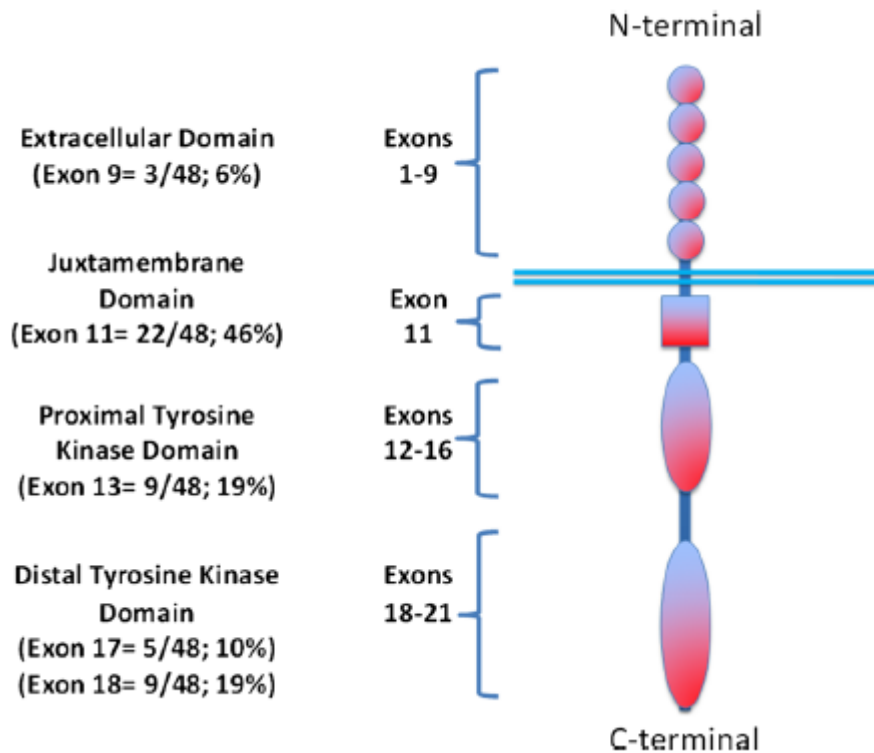


Figure 13 : Diagramme de protéine de Kit [24]:

2. Mutation du gène Ckit dans le mélanome

Durant longtemps, le rôle complexe Ckit–SCF a été méconnu dans l’initiation et la progression des mélanomes. Par la suite, des travaux ont prouvé que la perte d’expression du Ckit était retrouvée dans les mélanomes localisés ainsi que les mélanomes métastatiques. [47]. 70% de la lignée mélanocytaire perd l’expression du Ckit.

L’activation de cette voie passe par la stimulation de la voie MAPK (voir schéma), cette dernière est activée grâce à la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs en transmettant leurs signaux grâce à la voie GTPase Ras. [48]. Une fois la voie GTP est activée, elle active à son tour la voie Ras qui agit sur de nombreux effecteurs, dont les gènes RAF de la famille des sérines thréonines kinases. (Schéma) [49].

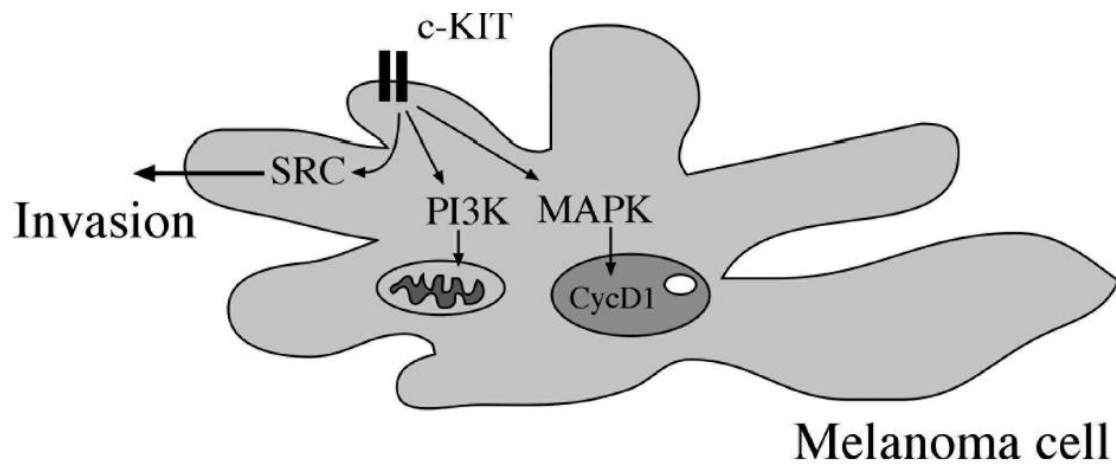


Schéma simplifiant le rôle du cKit dans la progression du mélanome.
 Le cKit stimule la voie SRC qui induit l'invasion. La stimulation de P13K et MAPK est à l'origine d'une hyperexpression de la Cycline D1 (33).

Figure 14 : Rôle du Ckit [49].

L'importance de la mutation de C-KIT [40–46] est connue depuis de nombreuses années dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Cette anomalie avait initialement été recherchée dans les mélanomes, sans succès, certainement du fait de sa présence dans un sous-groupe particulier : les mélanomes acrolentigineux, des muqueuses et dans les mélanomes développés avec une exposition solaire chronique. Ce groupe représente une très faible proportion des mélanomes dans les populations blanches. En revanche, il constitue le principal type de mélanome des populations asiatiques. La fréquence globale de la mutation oscille entre 15 à 30 % dans ce type de mélanome selon les études. Elle pourrait faire l'objet d'importantes variations géographiques.

III. Intérêt de l'étude moléculaire du gène BRAF et CKit dans le mélanome. [52, 53, 54].

La présence de mutations dans les gènes B-RAF et de C-KIT dans ces différents sous-types de mélanome est devenue d'importance majeure depuis la découverte de possibilités thérapeutiques ciblant spécifiquement ces mutations et permettant d'établir des inhibiteurs de BRAF et de CKit. Cette recherche de facteurs prédictifs de réponse aux traitements est devenue systématique dans les formes métastatiques. De plus, la plupart des équipes françaises s'accordent sur la nécessité de rechercher ces mutations dans les mélanomes primitifs à fort potentiel métastatique : B-RAF pour les mélanomes classés T3b ou plus (pour lesquels le risque métastatique est de 50 %) et C-KIT dans les mélanomes primitifs acrolentigineux et muqueux. Le travail du groupe multidisciplinaire INCA sur le mélanome aboutira à préciser ces indications et à homogénéiser les techniques moléculaires utilisées.

IV. Les autres gènes impliqués dans le mélanome

1. L'EGFR [55–60]

L'expression du gène EGFR est aussi présentée dans différents stades de développement des mélanomes. Ainsi Koprowski et collaborateurs ont été les premiers à rapporter que l'EGFR est hyperexprimé dans des stades tardifs de mélanomes. Aussi Elder et collaborateurs ont objectivé que son expression est accrue dans les mélanomes primitifs à partir de la phase horizontale jusqu'à la phase verticale de la prolifération tumorale mélanique. D'autres études n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. Bien que l'EGFR ait été le premier marqueur de métastase utilisé dans les mélanomes, son rôle reste toujours controversé.

2. Le gène NRAS [61]

Il est impliqué dans la voie de signalisation des MAP Kinase. La mutation du gène NRAS est retrouvée dans 56% des naevus congénitaux, 33% des mélanomes cutanés primitifs et 26% des mélanomes métastatiques. Certaines études ont suggéré que la mutation du gène NRAS est corrélée à la survenue de métastases et la progression du mélanome. D'autres études ont démontré le rôle du NRAS dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes cutanés avec exposition solaire.

3. CDKN2A (ou p16) et CDK4 [62–63]

Ce sont les deux principaux gènes de susceptibilité au mélanome.

Le gène *CDKN2A* qui est localisé sur le bras court du chromosome 9 (9p21) code par un mécanisme d'épissage alternatif deux protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. L'une de ces protéines appelée p16 agit comme suppresseur de tumeur en régulant négativement la division cellulaire via l'inhibition de l'activité du complexe CDK4 ou CDK6, tandis que l'autre appelée p14 induit l'arrêt du cycle cellulaire via les voies métaboliques des gènes *RB* et *p53*.

Le gène *CDK4* localisé sur le chromosome 12 en 12q13, code une protéine cycline dépendante appelée CDK4. La mutation de ce gène abolit le domaine de liaison à la protéine p16, entraînant une perte du signal de régulation négative du cycle cellulaire exercé par cette dernière.

La fréquence des mutations de *CDKN2A* augmente avec le nombre de cas de mélanome dans la famille, un âge inférieur à 50 ans au diagnostic, et la présence de mélanomes multiples. L'expression des mutations de *CDKN2A* est modulée par le phénotype nævique (nombre et type) et l'exposition solaire.

4. Le gène MC1R [64–66]

Localisé sur le chromosome 16 en 16q24 code le récepteur de la mélanocortine (MSH). Certaines variantes seraient associées au phénotype « cheveux roux/peau blanche/difficulté à bronzer » [24]. Des études récentes ont retrouvé une réduction significative de l'âge de survenue du mélanome chez les patients atteints de mélanomes multiples et porteurs de mutations de *CDKN2A* lorsque de multiples variantes alléliques de *MC1R* étaient également retrouvées, ce qui laisse à penser que *MC1R* pourrait agir comme modificateur de l'effet de *CDKN2A*.

5. Gène TP53. [67–68]

Le gène suppresseur de tumeur *TP53*, situé sur le bras court du chromosome 17 est un facteur de transcription intervenant à l'état normal dans le contrôle négatif du cycle cellulaire, la réparation et la division cellulaires, le contrôle de la stabilité génétique et l'apoptose.

Le rôle de p53 dans le mélanome n'est que partiellement compris.

Lorsque le mélanome survient sur un nævus, seules les cellules malignes expriment la protéine p53 [26]. Lors de l'analyse de la tumeur primitive, des pertes d'hétérozygotie (LOH) de *TP53* ont été retrouvées dans environ 20 % des cas.

6. Gène PTEN [69]

Le gène suppresseur de tumeur *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN*) est localisé sur le bras long du chromosome 10, en 10q23.

Les mutations du gène *PTEN* sont fréquemment retrouvées dans les lignées cellulaires *in vitro* de mélanome.

En effet une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires dans le mélanome a permis de mettre en évidence plusieurs altérations génétiques à l'origine du mélanome et par conséquent le développement de nouvelles thérapies ciblées. Cependant, Cette diversité biologique explique probablement en partie les échecs ou les résultats médiocres de la plupart des essais de phase II et de phase III car on ne sait pas encore comment sélectionner efficacement les patients qui pourraient bénéficier d'une thérapie ou d'une autre.

CHAPITRE IV :

EPIDEMIOLOGIE.

A – Données statistiques :

1–Fréquence.

L'incidence du mélanome a augmenté partout dans le monde ces dernières trente années.

En Europe, l'incidence du mélanome de la peau est hétérogène selon les pays et diminue selon un gradient Nord-sud.

Le taux d'incidence estimé en 2008 varie de 21,9 mélanomes pour 100 000 femmes au Danemark à 2,0 en Grèce et de 16,1 mélanomes pour 100 000 hommes en Suède à 2,5 en Grèce. Parmi les 27 pays européens, la France est classée pour cette même année au 20^{ème} rang pour l'homme et au 15^{ème} rang pour la femme.

Les mélanomes cutanés représentent la 14^{ème} et 12^{ème} cause de décès chez la femme et chez l'homme avec, respectivement, 720 et 900 décès estimés pour l'année 2011. [70]

Aux Etats-Unis d'Amérique, le mélanome présente 4% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées en 2004, avec un nombre de cas de 55100 [28]. Par contre, les zones les moins touchées sont principalement l'Asie et l'Afrique. [71]

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations [72].

En ce qui concerne les mélanomes muqueux, ils représentent 0,03% de la totalité des cancers au monde et 5% de l'ensemble des mélanomes.

L'exposition solaire n'a aucun rôle pathogénique dans ce type de lésion.

Le Maroc qui partage les mêmes facteurs de risque et habitudes que les

autres pays de Maghreb, connaît un taux d'incidence bas. En fait, les statistiques officielles sont rares. Néanmoins, on rapporte que 287 cas de mélanome ont été répertoriés entre l'année 1973 et 1994 aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Casablanca et de Rabat, donnant un taux d'incidence de 0,048 cas/100.000 habitants/an. Selon une étude publiée en 2007, 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 2007 [73–74].

A Fès, cette fréquence est estimée à 4,3% de l'ensemble des cancers cutanés selon le registre des cancers cutanés du service d'anatomopathologie du CHU Hassan II.

Le mélanome occupe le troisième rang, après les carcinomes primitifs et les sarcomes. [75].

Dans notre série, il représente avec les 68 cas colligés durant notre période d'étude (2009 et 2014), 3,89% de l'ensemble des cancers cutanés.

Pour le mélanome muqueux, on a enregistré 9 cas (1 nasosinusien, 1 de palais, 5 rectal et 2 oculaire) au cours de la période d'étude.

Ces résultats rejoignent les données de la littérature malgré le caractère étroit de nos échantillons (68 cas).

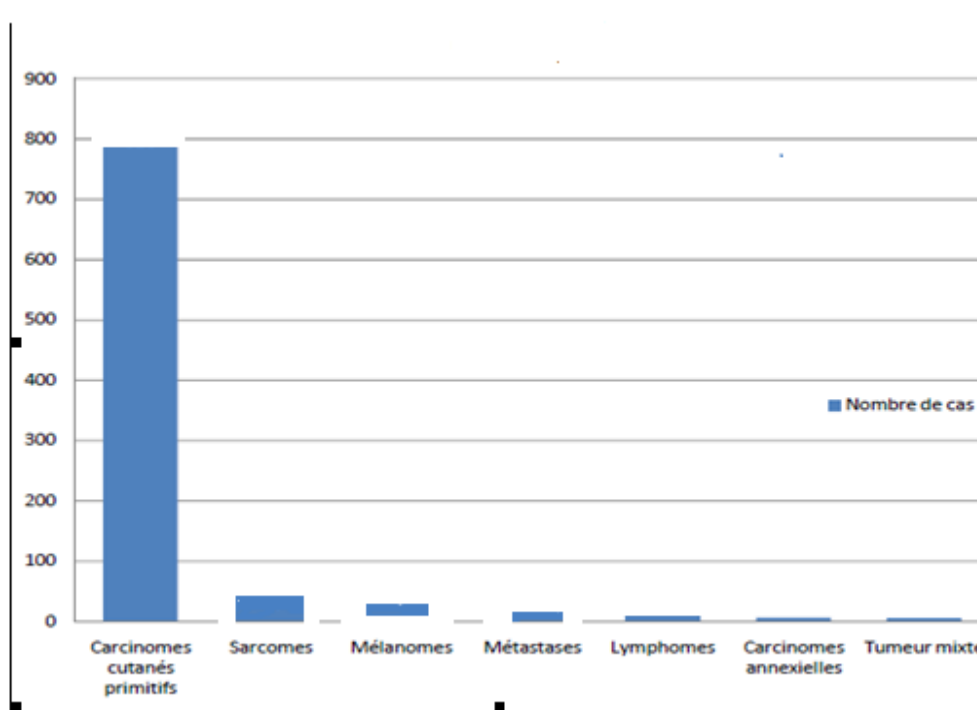


Figure 15 : REPARTITION DES CANCERS DE LA PEAU SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE [75].

2- Sex-ratio :

Le mélanome malin semble plus fréquent chez la femme, mais cette différence n'est pas retrouvée dans toutes les statistiques. Ainsi, dans les pays occidentaux, le taux d'incidence est de 9,5/100 000 habitants/an chez la femme et 7,6 chez l'homme, ce qui représente un sex-ratio homme/femme de 0,8 [76].

De même, dans notre série, parmi les 68 cas explorés, il y avait 26 hommes et 42 femmes, le sexe ratio H/F était donc 0.59H/1F.

3 -Répartition selon l'âge :

L'âge moyen d'apparition du mélanome est de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme [6]. Au Maroc, L'âge moyen, tout sexe confondu est de 50 ans. [76].

L'âge moyen de nos patients est de 57.56 ans, il rejoint les données de littérature.

4 – Topographie:

Le mélanome prédomine au niveau du thorax chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme [40].

Le mélanome ne se limite pas à la peau, il peut survenir au niveau des muqueuses (notamment buccale, ano-rectale et vulvo-vaginale), de certaines structures oculaires (uvéa, choroïde, rétine), ainsi qu'au niveau de l'oreille interne et des leptoméninges. [77]

Dans notre série :

Tableau 9 : Différentes localisations de mélanome

Localisation du mélanome	Visage			Tronc et dos	Membres		Muqueuse				ganglionnaire	pleurale
		Cérébrale	Médullaire		Non acral	acral	Anorectal	molaire	palais	oculaire		
Nombre de cas	11	1	1	8	10	23	6	1	1	2	3	1
Pourcentage %	16,17%	1,47%	1,47%	11,76%	14,7%	33,82%	8,8%	1,47%	1,47%	2,94%	4,4%	1,47%

On constate que la localisation acrale est la plus fréquente dans notre série (33,8%) de l'ensemble des localisations) dont 34% au niveau du pied (30% plante du pied). Cette prédominance plantaire s'explique par le fait que cette zone constitue une partie non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés qui seraient impliqués dans la genèse du mélanome.

La localisation plantaire est également prédominante dans les autres pays du Maghreb (50% en Algérie et 70% en Tunisie) et surtout africaines (62% en Côte d'Ivoire à 100% en Mali). Ces pays partagent certaines habitudes comportementales telles que la marche pied nu qui expose éventuellement aux microtraumatismes.

B– Facteurs de risque :

1. Prédisposition génétique :

- Syndrome de nævi communs et/ou atypiques. [78]

Le syndrome du nævus atypique se définit par la présence chez un individu d'un grand nombre de nævus (> 50), de grande taille (> 6 mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, couleur inhomogène) et siégeant en peau non exposée au soleil, sans qu'aucune définition formelle ne puisse en être donnée.

L'existence de nævus cliniquement atypiques est corrélée à une augmentation du risque de mélanome. Ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de nævus atypique ou à des antécédents personnels ou familiaux de mélanome.

Dans notre série, un seul patient (mélanome de type SSM) présente la notion de syndrome de naevus atypique.

- Nævus congénital géant.

L'existence d'un nævus congénital géant (nævus > 20 cm de diamètre présent à la naissance, prédispose au risque de développer un mélanome (RR ajusté à la population d'origine caucasienne = 2,4 ; $p < 0,001$) [79,80].

Dans notre série, 5 patients ont présenté un mélanome (type nodulaire) sur un naevus congénital géant.

- Antécédent familial de mélanome.

Les antécédents familiaux de mélanome sont définis par l'existence d'un mélanome chez : soit 2 membres de la parenté du premier degré, soit 3 membres de la famille quel que soit le degré de parenté. Cinq à dix pour cent des mélanomes surviennent dans un contexte familial. Le risque relatif de développer un mélanome chez un sujet ayant des antécédents familiaux de mélanome est de 1,7 [81,82].

Dans notre étude, aucun cas de mélanome familial n'a été rapporté.

- Le Xeroderma pigmentosum.

C'est une maladie génétique rare qui touche les gènes de réparation de l'ADN (MLH, MSH) cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité aux ultraviolets et donc d'une augmentation de risque d'avoir un cancer cutané [83].

Dans notre étude 2 patients (mélanome nodulaire et mélanome de type SSM) avaient présenté une xéroderma pigmentosum.

- Phototype et caractéristiques physiques des sujets.

Les individus de phototypes les plus clairs I et II (peau claire ne bronzant pas, cheveux blonds ou roux, éphélides) sont plus exposés au risque de mélanome que les individus de phototype IV et V. En méta-analyse, le risque relatif de développer un mélanome est en effet respectivement estimé à 2,09 (IC 1,67–2,58) ; 1,84 (IC 1,43–2,36) et 1,77 (IC 1,23–2,56) pour les individus de phototype I, II et III en comparaison aux individus de phototype IV. [81].

Dans notre étude, 50 patients (73.9%) avaient un phototype du groupe IV, 12 avaient un phototype du groupe III (17.4%), et avaient un phototype II (8.7%).

Ces divergences de résultats avec la littérature peuvent être expliquées par le degré important d'ensoleillement dans notre population ce qui explique la survenue élevée de mélanome même chez les phototypes foncés et aussi par la prédominance des mélanomes acraux. (33%).

2. Antécédent personnel de mélanome.

Les sujets ayant eu un mélanome ont un risque plus élevé (RR compris entre 1,2 et 8,5) de développer un autre mélanome. 60% des seconds mélanomes se développent dans les 12 mois qui suivent et ont une épaisseur inférieure au mélanome initial [81].

Dans les antécédents de nos patients, on note la notion d'antécédents de mélanome. On note aussi la notion d'antécédent de mélanome :

- non documenté avec l'apparition d'un second mélanome après une période de 2 ans, au niveau du même site chez 2 patients (notion de lésion noirâtre du pouce (avec régularisation de la deuxième phalange) et de l'oreille (avec exérèse).
- documenté (preuve anapath) chez 3 patients dont un a présenté un an après avoir bénéficié d'une parotidectomie pour un mélanome, la notion du mélanome cutané au niveau du bas du dos et 2 ont présenté 2 ans après l'exérèse d'un mélanome cutané, la notion d'un mélanome oculaire et d'un mélanome du palais .

3. L'exposition aux ultraviolets. [84–85]

Il a été démontré par de nombreuses études épidémiologiques que l'exposition solaire représente le facteur de risque majeur de survenue d'un mélanome, même si elle ne peut expliquer la survenue de certains d'entre eux (mélanomes palmoplantaires ou muqueux notamment). De nombreuses questions restent en suspens concernant le rôle du type d'exposition (intermittente ou chronique) et des coups de soleil en tant que facteur de risque indépendant.

La notion d'exposition solaire d'intensité moyenne a été retrouvée chez 10 patients présentant un mélanome acral (8 patients), du tronc et de la joue alors que la notion d'exposition solaire intense a été retrouvée chez 20 patients qui présentent un mélanome du visage, tronc, dos et naso-sinusien et oculaire, ce qui appuie le rôle important et incriminé de l'exposition solaire dans la survenue du mélanome.

4. Etat immunitaire [86].

Les états d'immunodépression favorisent la survenue du mélanome. Un taux accru de mélanomes a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (traitements immunosuppresseurs cytotoxiques, VIH, hémopathies). Ces malades doivent donc être régulièrement surveillés.

5. Antécédent de traumatisme. [87, 88]

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

Dans les antécédents de nos patients, on note la notion de traumatisme du pied chez 2 patients qui présentent un mélanome acral de la plante du pied.

La notion de microtraumatismes répétés était retrouvée chez 8 patients qui présentent un mélanome acral du pied (talon et plante).

Nous nous demandons ici s'il s'agit d'un épiphénomène qui attire juste l'attention ou d'un événement qui illustre une fragilité accrue du tégument, ou bien s'agit-il d'un vrai facteur favorisant qui explique la prédominance du mélanome acral dans notre pays.

En général, plus les facteurs de risque s'accumulent chez un même sujet, plus le risque de développer un mélanome est devenu élevé.

CHAPITRE V : ASPECTS CLINIQUES ET

DERMATOSCOPIQUES.

A-Aspects cliniques :

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

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

Une lésion susceptible d'être un mélanome est :

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

L'association de plusieurs critères de la règle ABCDE augmente la spécificité du diagnostic et diminue la sensibilité. Le nombre de critères validés est significativement plus élevé entre une lésion mélanocytaire bénigne et un mélanome (1,2 versus 3,5 ; $p < 0,001$). [76, 90]

Une règle, dérivée de la règle ABCDE, dite « règle des 7 points du groupe de Glasgow » a été publiée en 1989 par Mackie. Cette règle prend en compte 3 critères

majeurs et 4 critères mineurs et donne une place prépondérante au concept d'évolution.

❖ Les critères majeurs sont les suivants :

1) changement de taille dans une lésion connue ou croissance d'une nouvelle lésion ;

2) changement dans la forme de la lésion ;

3) changement dans la couleur de la lésion.

❖ Les critères mineurs sont les suivants :

1) un plus grand diamètre > 7 mm;

2) inflammation ;

3) présence d'une ulcération ou d'un saignement ;

4) changement dans la sensibilité de la lésion.

Une lésion est suspecte lorsqu'elle présente un critère majeur ou 3 critères mineurs. [91,92]

1-Mélanome à Extension Superficielle (SSM) :

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

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

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

o Pendant sa phase de croissance verticale, le mélanome devient accessible à la palpation.

2-Mélanome Nodulaire :

Il représente 15 à 20 % des mélanomes. Il atteint le sujet âgé de 50 à 60 ans surtout de sexe masculin avec une prédilection au niveau du cou, de la tête et du tronc. Il présente une progression d'emblée verticale et se caractérise par un nodule souvent arrondi, de couleur bleue, noire, assez homogène (photo 1) mais qui peut parfois être achromique (5% des cas). Sa croissance rapide peut donner une lésion polypoïde ou une ulcération spontanée, recouverte d'une croûte qui témoigne de son agressivité.



Figure 16: Mélanome de type nodulaire. [186]

3-Mélanome de Dubreuilh (Lentigo Malin):

Constitue 5 à 10 % des mélanomes. Il est observé au niveau des zones photoexposées du visage, décolleté, avant-bras et particulièrement les joues. Touche plus souvent la femme après l'âge de 60 ans. Le mélanome de Dubreuilh se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène allant du noir au marron foncé. La phase d'extension horizontale dure plusieurs années avant d'évoluer vers une forme invasive qui apparaît plus noire ou sous la forme d'un nodule ou d'une zone indurée ou ulcérée.



Figure 17 : Mélanome de Dubreuilh [186]

4-Mélanome acrolentigineux :

C'est une variété rare : 2 à 8 % des cas chez les blancs, mais il est beaucoup plus fréquent (35 à 60 % des cas) chez les noires, les Orientaux et les Hispaniques.

L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans. L'aspect clinique est celui d'une macule pigmentée qui siège de façon privilégiée au niveau des extrémités. Les mélanomes acraux ne sont pas tous des mélanomes acro-lentigineux. Ils peuvent prendre l'aspect d'un mélanome nodulaire, d'un Lentigo malin ou encore d'un SSM.

- Mélanome acral non unguéal:

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



Figure 18 : Mélanome acro–lentigineux non unguéal [186].

- Mélanome unguéal [93]:

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



Figure 19 : mélanome acral de type unguéal [186]

5. Formes cliniques particulières

a. Mélanome muqueux [94]

Ils représentent 5 % de l'ensemble des mélanomes. Leur fréquence est constante dans toutes les races. Il s'agit en général de mélanomes de diagnostic tardif et de mauvais pronostic, et ce d'autant plus que la tumeur a probablement un accès plus rapide à un drainage ganglionnaire bilatéral. Le mélanome vulvaire survient plus fréquemment chez la femme âgée. Le mélanome des fosses nasales serait de meilleur pronostic que les autres [49]. Le mélanome anorectal est de très mauvais pronostic car la tumeur reste longtemps méconnue. Il est révélé par une lésion pigmentée, une tumeur ou un saignement, avec un indice de Breslow souvent élevé attestant d'un diagnostic tardif. Sa prise en charge est, comme pour le mélanome cutané, prioritairement chirurgicale. Les traitements adjuvants sont mal codifiés. Les récurrences sont très fréquentes, surtout systémiques et responsables du pronostic sombre.

En général, elles se localisent sur les conjonctives, les muqueuses (buccale, ORL(en particulier du sinus et du naso-pharynx), digestive et génitale), sur la choroïde de l'oeil et sur les méninges. Les autres localisations sont exceptionnelles.



Figure 20 : mélanome muqueux buccale, vulvaire, oculaire et rectale [94]

b.Mélanome de l'enfant [95]

Il reste exceptionnel et son diagnostic est difficile ; en effet, beaucoup de faux diagnostics de mélanome correspondent en fait à des nævus évolutifs inflammatoires de type Spitz présentant des anomalies cytologiques qui évoquent à tort la malignité. Les mélanomes survenant avant l'âge de 20 ans représenteraient 1 à 4 % de tous les mélanomes [38] et les mélanomes survenant avant la puberté 0,3 à 0,4 %. Les mélanomes de l'enfant surviennent le plus souvent de novo, les mélanomes congénitaux restent exceptionnels.

Les mélanomes congénitaux sont exceptionnels. Les mélanomes de l'enfant et de l'adolescent peuvent également être observés au cours du syndrome du naevus de Clark (dysplasique), du xéroderma pigmentosum ou d'un état d'immunodépression (immunodéficience génétique, néoplasie, chimiothérapie, transplantations d'organes, infection par le virus d'immunodéficience humaine). Le risque de mélanome est multiplié par trois à six chez ces malades.

d. Mélanomes achromiques [96]

Ces mélanomes qui ne sont pas pigmentés se présentent généralement sous la forme d'une lésion rose ou rouge. Leur diagnostic est difficile car ils peuvent simuler un certain nombre d'autres lésions (carcinome basocellulaire, fibrome, granulome pyogénique, botryomycome). Leur pronostic est en général sombre d'une part en raison d'un fréquent retard diagnostique, d'autre part parce que ce sont volontiers des formes nodulaires à croissance rapide.



Figure 21 : Mélanome achromique [113]

d. Halo mélanome : [97]

C'est un mélanome entouré d'un halo dépigmenté.

Diagnostic différentiel: naevus de Sutton.



Figure 22 : Naevus de Sutton [113]



Figure 23 : Halo Mélanome [113]

e. Autres formes : [97]

Mélanome desmoplastique

Il survient sur les zones photoexposées chez des sujets d'âge moyen ou âgés à peau claire. La tête et le cou sont les sites de prédilection. Mais il peut également se développer sur le tronc, les extrémités ou les muqueuses. La tumeur apparaît généralement sur une peau sénile endommagée par une exposition solaire prolongée. Elle se développe également sur une radiodermite ou des cicatrices de brûlures. Cliniquement, il s'agit d'une plaque indurée ou d'un nodule souvent achromique. Le diagnostic est difficile. Le pronostic est donné, comme pour les autres formes, par l'épaisseur de la tumeur.

Mélanome primitif non trouvé

Il s'agit d'un mélanome métastatique avec des métastases cutanées, ganglionnaires ou viscérales, apparemment primitives. Le mélanome primitif peut être soit un mélanome cutané non diagnostiqué qui a été détruit sans examen anatomopathologique (cryothérapie, électrocoagulation), soit un mélanome ayant spontanément régressé ou encore un mélanome muqueux non détecté. Malgré l'interrogatoire et l'examen clinique de l'ensemble des téguments et des muqueuses (sphère oto-rhino-laryngologique [ORL], anus, rectum, muqueuse buccale), la localisation du mélanome primitif reste souvent indéterminée. Leur pronostic est identique à celui des formes métastatiques de mélanome cutané identifié.

On peut rencontrer d'autres formes:

- * mélanome verruqueux.
- * mélanome spontanément régressif.

Ces résultats sont compatibles plus ou moins avec les données de la littérature (les mélanomes cutanés sont beaucoup plus fréquentes que les mélanomes muqueux).

B-La dermatoscopie : [98]

La dermatoscopie ou épiluminescence est une méthode d'examen complémentaire non invasive utilisant un appareil permettant de supprimer les phénomènes de réfraction, diffraction et de réflexion à l'interface entre la peau et l'air par l'application d'une huile d'immersion. La dermatoscopie utilise une sémiologie qui lui est propre reposant sur l'analyse de patrons qui décrivent l'image observée dans son ensemble. L'utilisation de la dermatoscopie permet de faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres lésions (kératose séborrhéique, angiome, carcinome basocellulaire). Elle permet également de rassurer par rapport à la clinique et d'éviter des exérèses inutiles en utilisant la règle ABCDE.

Tableau 10 : Critères dermatoscopiques pour distinguer une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire adapté de Stolz et al., 2003 et Marghoob et al., 2004 [98].

La présence d'une ou de plusieurs caractéristiques morphologiques	... est évocatrice d'un (e)
Réseau pigmentaire, globules bruns agrégés, pseudopodes ou courants radiaires, pigmentation bleue homogène, ou architecture parallèle (lésions palmo-plantaires).	Lésion mélanocytaire
Couleur bleue diffuse ou pigmentation bleue homogène	Naevus bleu
Pseudo-kystes cornés ou pseudo-comédons ou structure cérébriforme ou aspect de dermatoglyphes	Kératose séborrhéique
Lagunes ou aires rouge-bleu ou aires homogènes.	Hémangiome ou angiokératome
Structures digitiformes ou télangiectasies arborescentes, ou structures en roue dentée ou nids ovoïdes, ou multiples globules gris-bleu, ou ulcération	Carcinome basocellulaire

Dans notre série, l'examen dermatoscopique a été réalisé chez 30 patients (tous les patients du service de dermatologie) et a montré une pigmentation diffuse hétérochrome suspecte de malignité, ce qui a aidé à évoquer le diagnostic du mélanome chez ces patients.



Figure 24 : Vue dermatoscopique d'un mélanome sur mélanose de Dubreuilh [186]

CHAPITRE VI: HISTOPATHOLOGIE DU MELANOME.

I – HISTOGENESE DU MELANOME :

L'histogénèse des mélanomes suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent dans une première phase «horizontalement» en nappe, au dessus de la membrane basale (phase intraépidermique) puis dans le derme superficiel (phase microinvasive), et dans une deuxième phase «verticalement» pénétrant profondément le derme (phase invasive).

Le mélanome a donc en règle :

- Une composante intraépidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme ;
- Une composante dermique invasive associée à une inflammation [99].

Dans notre série, 70 % des tumeurs étaient en phase d'extension verticale au moment du diagnostic, ceci est dû principalement non seulement à la fréquence du type nodulaire (six cas) qui se caractérise par une composante intra-épidermique latérale très réduite voire même absente, mais également au diagnostic tardif de ces lésions.

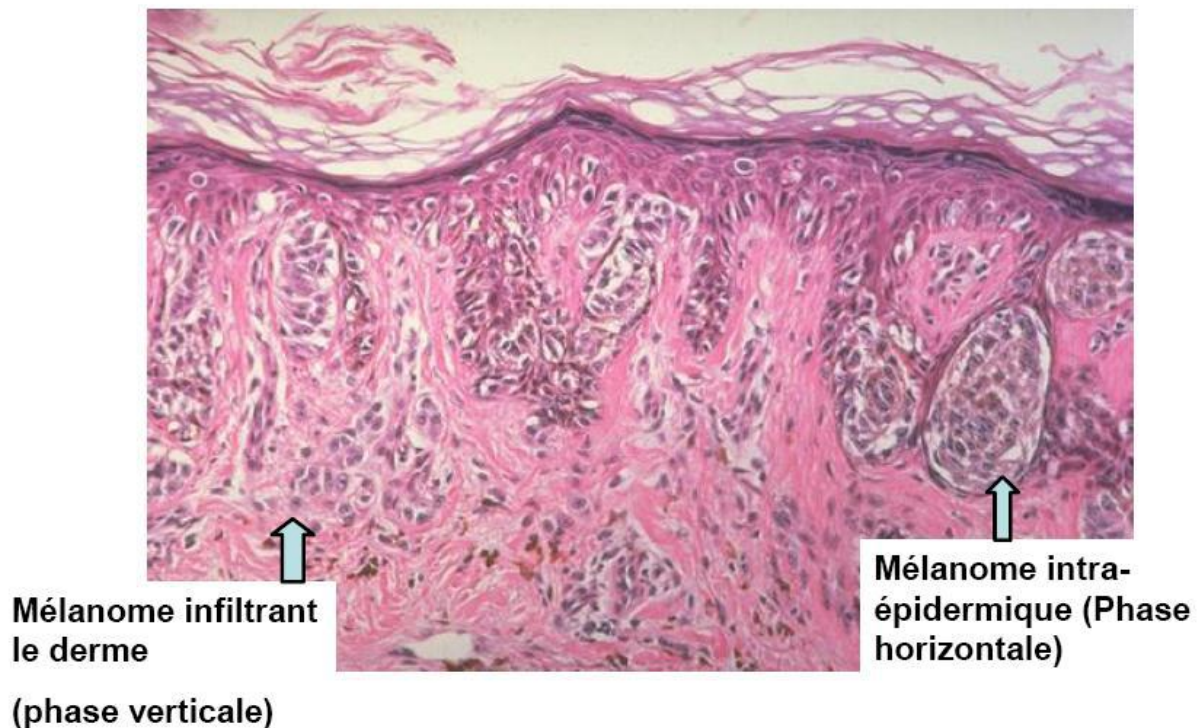


Figure 25 : coupe histologique montrant les deux phases d'évolution du mélanome [92].

II – LE DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE:

1-Principe et intérêt de la biopsie-exérèse;

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

La simple incision-biopsie ne peut être effectuée que :

- pour les lésions unguéales et péri-unguéales.
- pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile. [100].

2 – Examen anatomopathologique

2-1 L'examen macroscopique.

Il est réalisé sur une pièce fraîche ou après une période de fixation de 12 heures pour une biopsie et de plus de 24 heures pour une pièce d'exérèse de gros volume.

Pour les petites lésions (2–5 mm) : il faut faire un plan de coupe passant au ras de la lésion puis inclure toute la lésion (pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion).

Si la lésion est un peu plus grande, il faut faire des coupes parallèles à son plus grand axe ou selon l'axe pour lequel les marges sont les plus étroites. Pour les lésions de grand volume, non incluables en entier, il est possible de faire des coupes parallèles au petit axe ou des prélèvements en croix si possible [90].

Les coupes réalisées dans le bloc d'inclusion font 4–5 microns d'épaisseur. Elles sont étalées sur lame et colorées à l'hématoxyline éosine-safran [90].

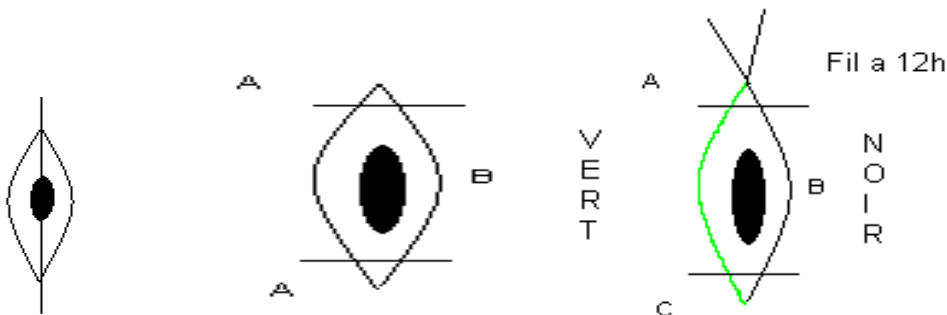


Figure 26 : Prise en charge macroscopique d'un mélanome

2-2 L'examen histologique :

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

a – la nature mélanocytaire.

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

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

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

Cette étape de démarche diagnostique a été améliorée par l'immuno-marquage.

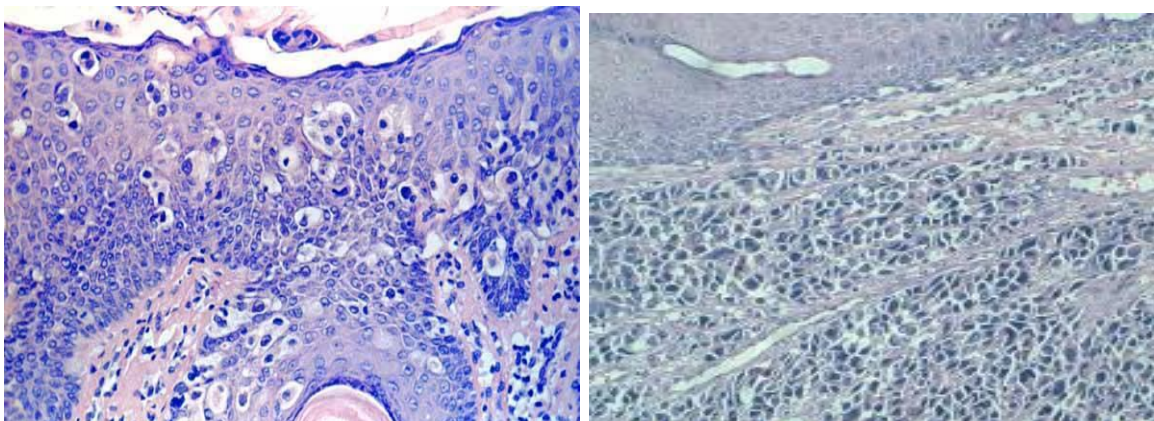


Fig27 : Mélanome en mode pagétoïde **Fig28** : Mélanome en mode lentigineux

[101]

Dans notre série, la pigmentation mélanique a été visualisée au niveau des cellules tumorales chez 75% des cas. De même, la prolifération lentigineuse a été retrouvée chez 23% des cas. Ce qui a permis de faciliter le diagnostic de la nature

mélanocytaire lors des examens histologiques des prélèvements effectués sur nos patients.

b- Les critères de malignité [92]:

▪ Critères architecturaux :

- o La grande taille de la tumeur qui n'est pas un critère absolu.
- o L'asymétrie des limites latérales qui peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- o L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par les cellules tumorales (épidermotropisme pagétoïde) est le critère majeur de malignité a été trouvé seulement dans 2 cas.
- o L'absence de maturation des cellules dermiques en profondeur et le polymorphisme cellulaire, sont d'autres critères de malignité.
- o La présence d'éventuels embolies vasculaires (un seul cas) ou d'une extension neurotrophe (un seul cas) est précieuse au diagnostic.

▪ Critères cytologiques :

Constituent des éléments moins importants.

L'atypie cellulaire est subjective, car les mélanocytes malins sont des cellules pléomorphes ; les types cellulaires les plus souvent observés sont les types épithélioïde et fusiforme.

La présence de mitoses atypiques est significative, mais l'index mitotique est souvent faible dans le mélanome.

Les notions d'atypies nucléaires et d'anisonucléose ne définissent pas toujours le caractère malin de la lésion.

Des remaniements cellulaires comme l'altération épidermique, l'hyperplasie réactionnelle, l'ulcération tumorale ainsi que des phénomènes de régression

spontanée du genre : disparition complète ou partielle des mélanocytes tumorales, d'infiltrations lymphocytaires, de fibrose sont tous fréquents.

Les critères de malignité architecturaux et cytologiques retrouvés chez nos patients étaient :

- Le polymorphisme cellulaire dans la moitié des cas.
- L'index mitotique élevé: 8 mitoses / 10 champs en moyenne.
- La présence d'une ulcération dans 60 % des cas et de l'engainement
- périnerveux dans 4 cas (6%).
- Toisr cas d'emboles vasculaires.
- La nécrose était retrouvée dans 8 cas (12%).

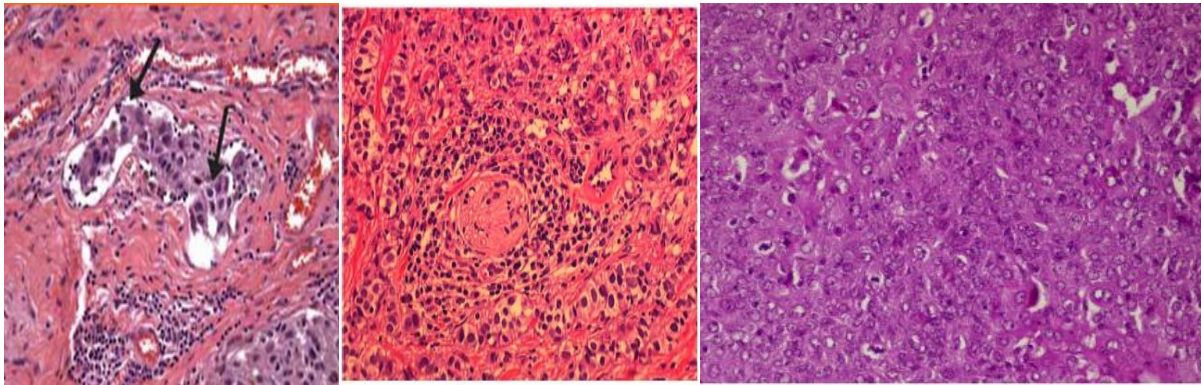


Fig29 Embols vasculaire

Fig 30 : EPN*

Fig31 Melanome +IM↗

[102]

EPN* : Engrainement périnerveux

IM : Index mitotique

2-3 Etablissement de la classification en fonction des indices de Clark et de

Breslow :

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

- L'indice de Breslow (figure 11) : est la mesure de l'épaisseur maximum (zone la plus épaisse qui ne correspond pas forcément à la zone la plus invasive) de la lésion depuis la couche granuleuse la plus haute située

dans l'épiderme (ou depuis le fond d'une ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur. Les embols sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris

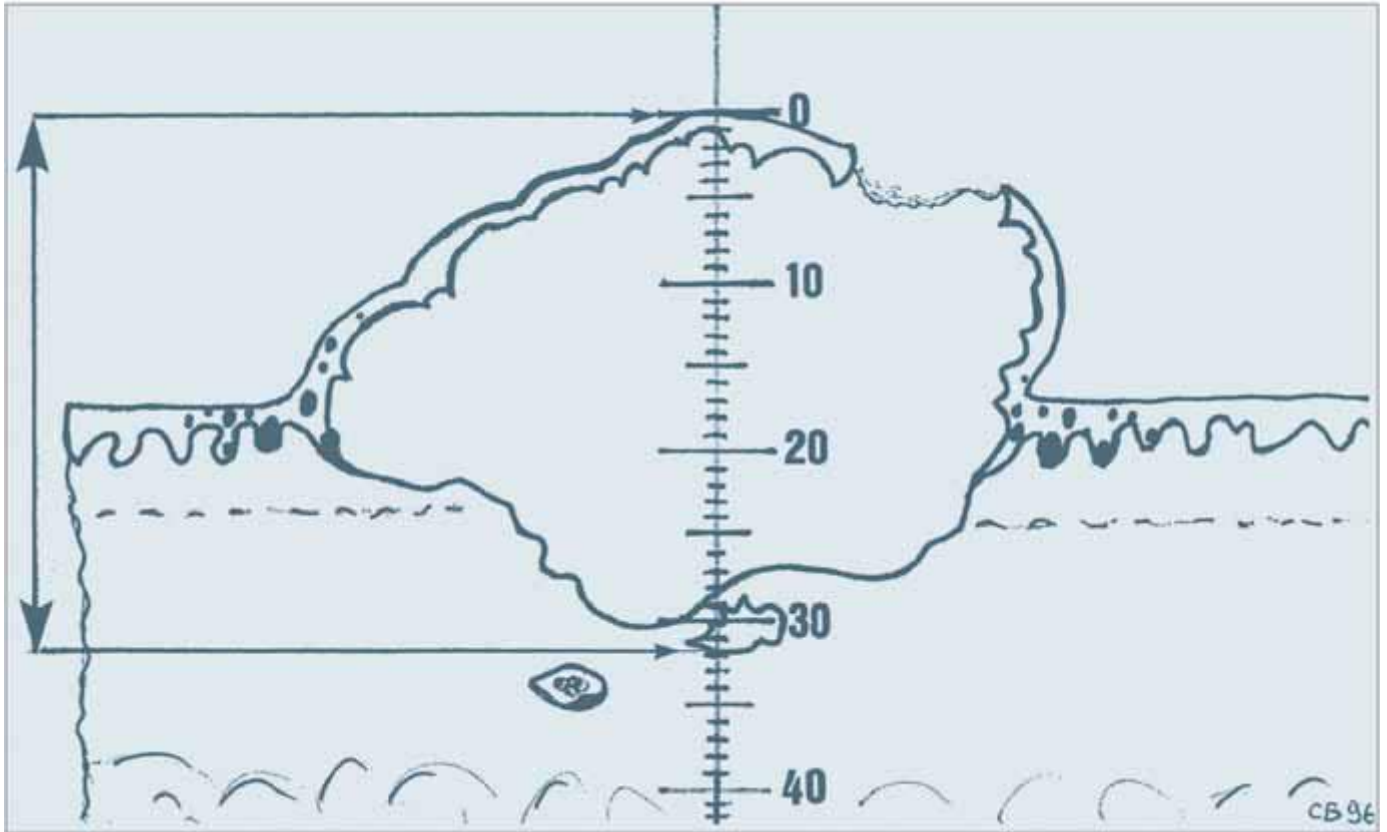


Figure32 : Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow [92].

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

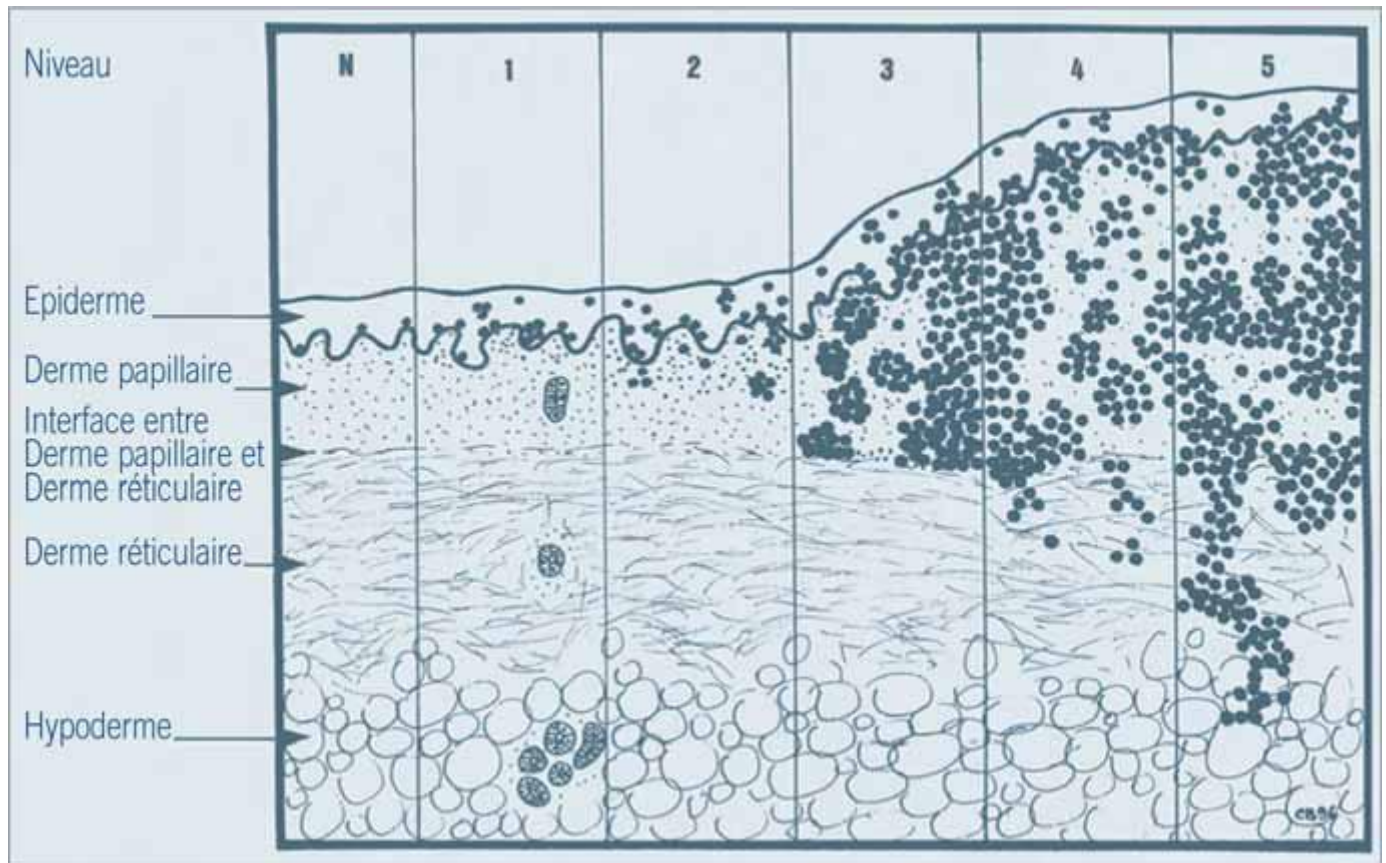


Figure 33: schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark et Mihm [92].

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

L'examen histologique des lésions tumorales retrouvées chez nos patients a

Révéle un indice de Breslow varie entre 1 mm et 20 mm avec une moyenne de 8.42 et un niveau de Clark était à V chez 14 patients (26,4%), IV chez 27 patients (50,9%), III chez 7 patients (13,2%), II chez 4 patients (7,5%), et I (1,9%) chez un seul patient.

Pour les mélanomes non cutanés et les métastases, le niveau de Clark n'était pas calculé.

A partir des données du tableau (3), on note que l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm dans 88,9% des cas de mélanome muqueux, dans 50% de mélanome acrolentigineux et dans 80,8% des cas de mélanome nodulaire, ce qui concorde avec les données de la littérature. Alors qu'il est supérieur à 4 mm dans 20% des cas du mélanome sur mélanose de Dubreuilh et entre 2.1 et 4 mm dans 40% du même type histologique. Pour le mélanome de type SSM, l'IB est entre 2.1 et 4 dans 50% (2 cas).

Ces chiffres élevés peuvent refléter le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le délai de consultation et ainsi le manque des moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population.

2-4 L'analyse immuno-histochimique

Les antigènes exprimés par les cellules du mélanome sont identifiés par des techniques immuno-histochimiques. Celles-ci sont applicables aux coupes déparaffinées [90, 103, 104, 105] :

a. L'anti-protéine S100 :

La protéine S100 est le marqueur le plus sensible mais non spécifique des tumeurs mélanocytaires. Elle ne permet pas la distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Le marquage est cytoplasmique et nucléaire.

b. Les anticorps anti-mélanomes :

- HMB 45.

L'anticorps HMB 45 (anti gp 100) détecte une glycoprotéine des prémélanosomes et marque les cellules de mélanome malin, mais également les mélanocytes activés de certains naevi bénins. Par ailleurs, l'anticorps HMB45 est plus sensible et sa réaction est fréquemment négative dans les mélanomes à cellules fusiformes de type desmoplastique à stroma fibreux. Le marquage est cytoplasmique.

- NKIC 3.

N'apporte pas d'avantages par rapport à l'HMB45

- Melan A.

L'anti-Melan A (MART-1) ou A103 est un anticorps monoclonal qui marque 80 à 90 % des mélanomes. Le marquage est cytoplasmique et souvent plus homogène que celui de l'HMB45.

- KBA62.

L'anticorps monoclonal KBA62 marque les lésions mélaniques bénignes et la plupart des lésions mélaniques malignes.

- Tyrosinase.

L'anticorps anti-tyrosinase T311 est très sensible (94% des mélanomes). Le marquage cytoplasmique est très hétérogène dans les mélanomes de stade évolué.

- MiTF (Facteur de transcription de la microphthalmie).
- MAGE.

Au total, l'anticorps le plus sensible est l'anti-protéine S100 suivi de l'antityrosinase (T311), puis de l'anti-Melan A (A103), puis de l'anti-MiTF (D5) et enfin de l'HMB 45 (anti-gp100). Les anticorps les plus spécifiques restent l'HMB45 et l'anti-Melan A.

Dans notre série, l'HMB45 est le marqueur le plus sensible (100%) suivi du Melan A (97%) puis la PS 100 (86%). (Tableau 13)

c- Les autres anticorps :

- Ckit ou CD117: c'est un récepteur à activité tyrosine kinase. Il est exprimé par les mélanocytes normaux. Il peut être exprimé surtout dans les mélanomes de type acraux et muqueux avec un marquage membranaire et cytoplasmique
- Vimentine : La vimentine est positive dans les mélanomes et les naevi.

- Marqueurs épithéliaux.

La cytokératine est négative en paraffine dans les mélanomes de même que l'EMA.

Dans notre travail, la PS 100 a été positive chez 59 patients (86%), Melan A a été positive chez 66 patients (97%) et l'HMB45 a été positive chez tous les patients (100%), ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau 13)

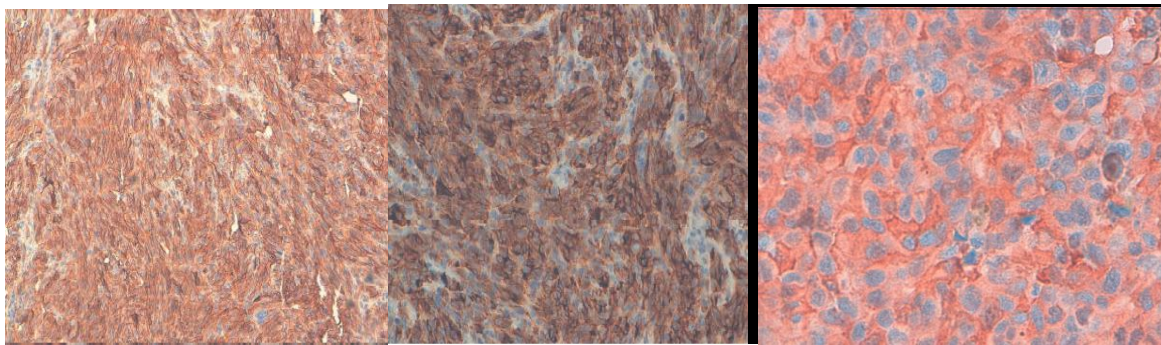


Fig 34:HMB45

Fig35:Melan A

Fig 36: PS100 [102]

3-Le compte rendu histologique :

Il doit préciser six critères jugés indispensables :

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

Les indications facultatives de type anatomo-pathologique comprennent : l'existence d'embolies (Agglomérats de cellules tumorales dans les vaisseaux

sanguins, lymphatiques intra et péri-tumoraux), Le neurotropisme, L'activité mitotique, Les atypies marquées, Les localisations satellites (correspond à des îlots tumoraux situés en dehors de la tumeur à n'importe quel niveau d'épaisseur cutanée dans un rayon de moins de 5 cm), Le type cellulaire, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, La croissance verticale ou horizontale, [90, 106, 107]

III – DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE SELON LE TYPE

HISTOGENETIQUE.

1 – Le mélanome acro-lentigineux :

Comporte deux caractéristiques : la présence de mélanocytes à très longs dendrites et celle d'un épiderme hyperpapillomateux et hyperkératosique caractéristique des extrémités. Comme le mélanome de Dubreuilh et le mélanome à extension superficielle, le mélanome acro-lentigineux évolue en deux phases d'abord horizontale lentigineuse, puis verticale dermique [108–110]. Les mélanocytes ont peu tendance à ascensionner dans l'épiderme mais colonisent volontiers les canaux sudoripares et les accompagnent dans leur trajet dermique plus ou moins profondément. On rencontre peu d'aspects pagétoïdes, mais on peut noter quelques fois la présence de thèques très irrégulières et confluentes [111].

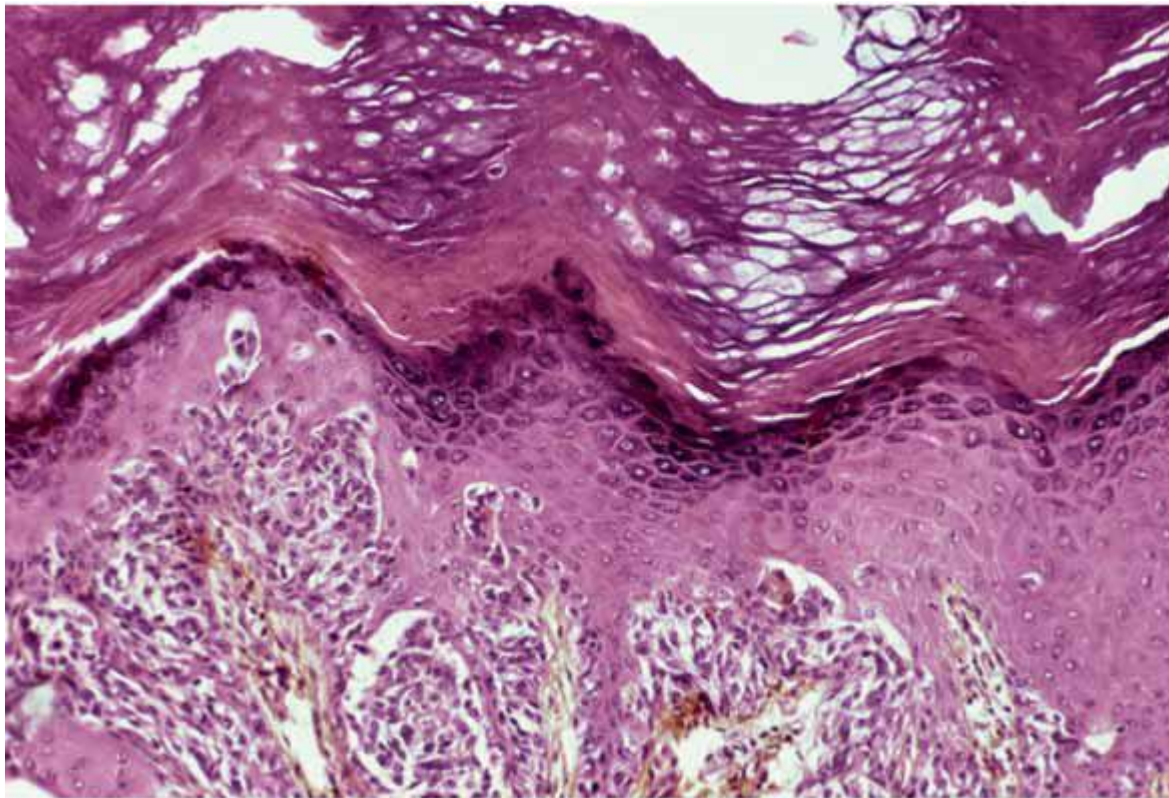


Figure 37 : Coupe histologique d'un mélanome acro-lentigineux [92].

2- Le mélanome nodulaire.

Ce type correspond à la sélection d'emblée d'un clone agressif de cellules mélanocytaires tumorales qui prolifèrent à la jonction dermo-épidermique et envahissent le derme en profondeur, sans phase d'extension horizontale, et donc sans composante épidermique latérale (ou inférieure à 3 crêtes). Les crêtes épidermiques sont allongées en coup d'ongle sur les berges du nodule. La population mélanocytaire est variable, volontiers polyclonale, pigmentée ou achromique, avec une activité mitotique souvent forte. L'ulcération est fréquente [110,112].

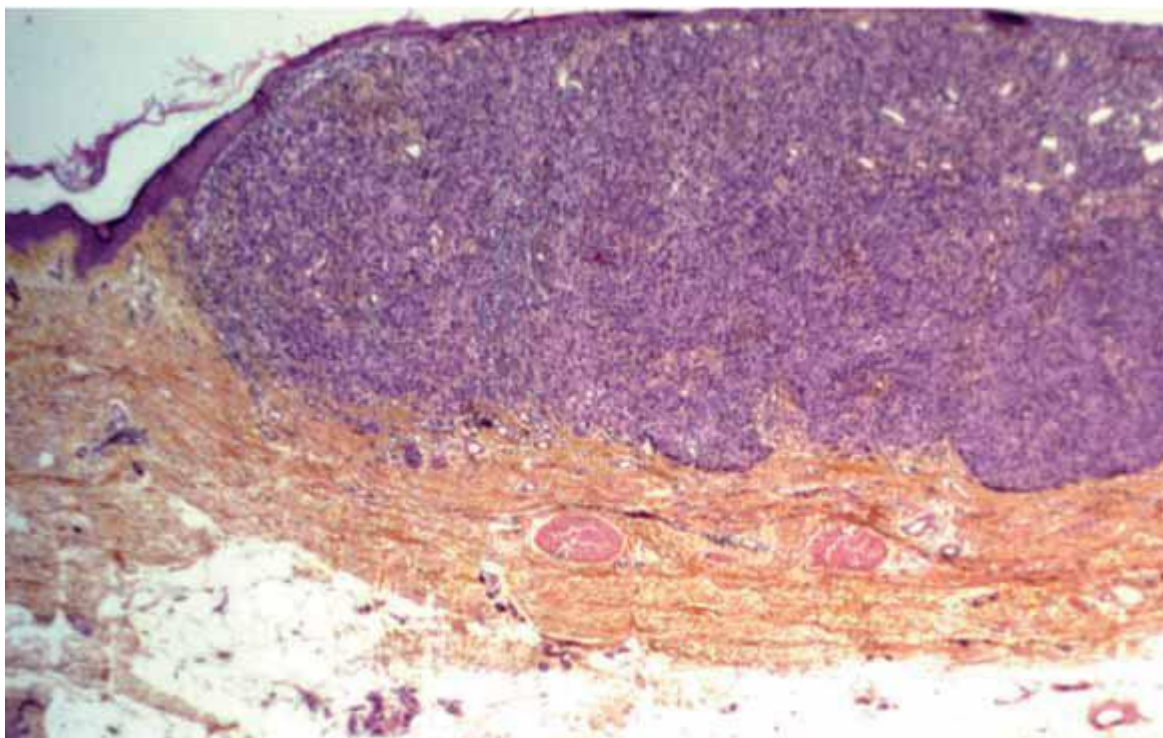


Figure 38 : Coupe histologique d'un mélanome de type nodulaire [92].

3-Mélanome superficiel extensif (SSM) :

Il correspond à la prolifération tumorale de cellules à cytoplasme clair et abondant. Le noyau est rond ou ovale et le pigment mélanique prend une disposition en poussière. Les cellules se disposent très rapidement en nid, envahissant l'épiderme qui est le plus souvent acanthosique. Après cette phase de croissance horizontale, vient la phase de croissance verticale qui se caractérise par l'envahissement du derme. On note l'existence de phénomène de régression partielle dans ce type de mélanome [110,112].

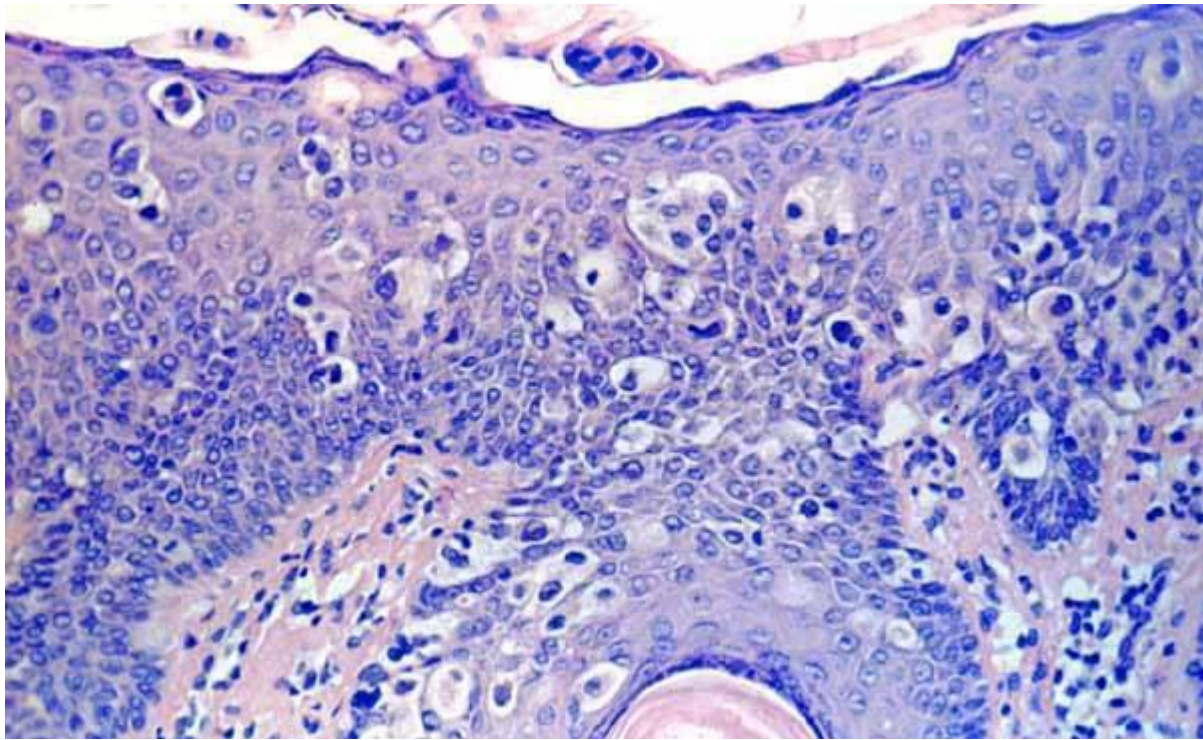


Figure 39 : Image montrant l'extension superficielle d'un mélanome de type SSM. Noter la présence de cellules tumorales à cytoplasme clair en intraépidermique. (GX40 COLORATION HES) [92].

4- Le mélanome de Dubreuilh :

Ce type de mélanome se caractérise par une phase intra-épidermique très prolongée, et correspond histologiquement à une prolifération mélanocytaire intraépidermique atypique. Les cellules sont localisées le long de la membrane basale, migrant dans les follicules pileux, et ascensionnant peu vers les couches superficielles de l'épiderme.

Un infiltrat inflammatoire souvent dense, comportant des lymphocytes, des macrophages chargés de pigment mélanique est retrouvé dans le derme superficiel. Une atrophie épidermique et une élastose actinique s'associent à ces lésions [110,112].

En général, les cellules sont pléomorphes dans la phase horizontale, puis deviennent fusiformes dans la phase verticale. Les mitoses sont souvent peu nombreuses.

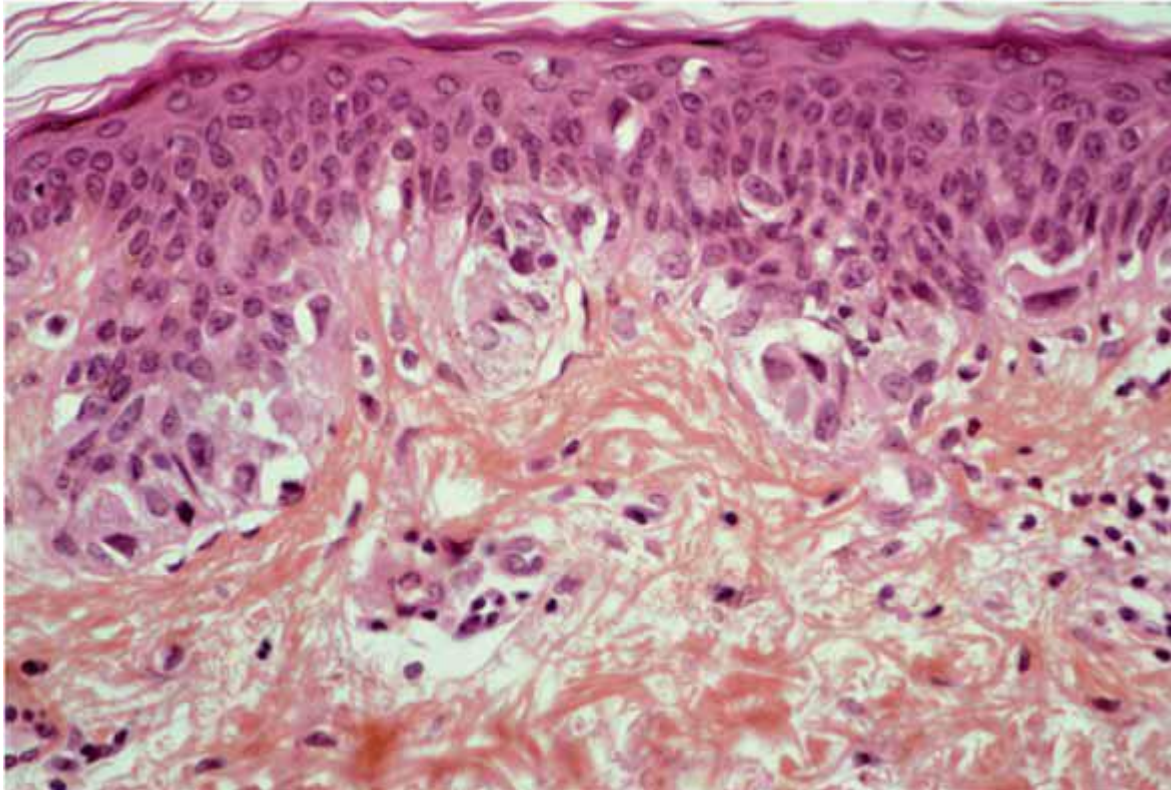


Figure 40: Coupe histologique d'un mélanome de Dubreuilh [92].

5. Autres formes particulières [113,114]

Mélanome muqueux :

Architecture polymorphe, souvent se présente sous forme d'une prolifération fusocellulaire, mais peut aussi se présenter sous forme de nappes diffuses, méningothéliale, périthéliomateux (autour des vaisseaux), storiforme, pseudopapillaire, alvéolaire...

Mélanome achromique :

Le diagnostic a été considérablement facilité par l'immunohistochimie : PS100 ++, vimentine ++ dans les formes fusocellulaires. Si non HMB45, Melan A, MiTF, CK

-. L'association de populations fusocellulaires et globocellulaires suggère le diagnostic de mélanome. La présence de nombreux pseudonucléoles (noyaux troués), sans être spécifique, est un argument de plus. Il faut rechercher une activité jonctionnelle.

Mélanome à cellules ballonnissantes :

Equivalent malin du naevus à cellules ballonnissantes. Rare dans ses formes pures ou presque pures (0,15%) qui se voit à tout âge (moyenne 54 ans), surtout tête et cou et partie >> du tronc, plus de 50% de grandes cellules ballonnées, polygonales ou rondes à cytoplasme spumeux avec des vacuoles de taille variable, le plus souvent achromiques (certaines cellules contiennent des lipides).

Les mélanomes desmoplastiques sont rares. L'aspect histologique est celui d'une prolifération de cellules fusiformes disposées en trousseaux d'orientation variée avec fibrose dense du stroma tumoral associé à un neurotropisme, et une composante jonctionnelle minime ou absente.

Le mélanome sarcomatoïde ou sarcome à cellules claires

C'est un mélanome des parties molles qui prédomine aux extrémités. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération en nids ou lobules (parfois aspect pseudo-endocrine) voire faisceaux, nappes, pseudo-alvéoles, microkystes séparés par des septas fibreux grêles, ou se trouvant dans des structures collagéniques orientées telles un tendon, des aponévroses donnant un aspect en bancs de poissons. Cellules pâles, monomorphes, rondes ovoïdes ou fusiformes, rarement rhabdoïdes. Le cytoplasme est légèrement granulaire, les noyaux sont ronds, ovoïdes, vésiculaires, à chromatine fine avec un nucléole bien visible basophile, pas ou peu de pléomorphisme sauf dans les récidives ou les métastases.

IHC : HMB45 + dans 95% des cas, PS100+ dans 75 à 100%, kératines parfois + (CK et EMA), Melan A + dans 43 à 71%, marqueurs neuroendocrines parfois positifs.

Les mélanomes sur naevus bleu

Ou sur mélanose dermique (naevus ophtalmomaxillaire d'Ota) à développement intradermique sont diagnostiqués souvent tardivement. L'existence de foyers hémorragiques ou de nécrose sont plus évocateurs que les atypies cellulaires difficiles à mettre en évidence sur des cellules tumorales fortement pigmentées.

Les mélanomes spitzoïdes

Ou mélanomes se développant sur naevus de Spitz, observés chez l'enfant et l'adulte jeune, sont de diagnostic extrêmement difficile. Les critères de malignité retenus sont l'absence de maturation en profondeur, la présence de mitoses atypiques dans les couches les plus profondes du derme. Mais il apparaît souvent nécessaire de faire appel à plusieurs lecteurs indépendants.

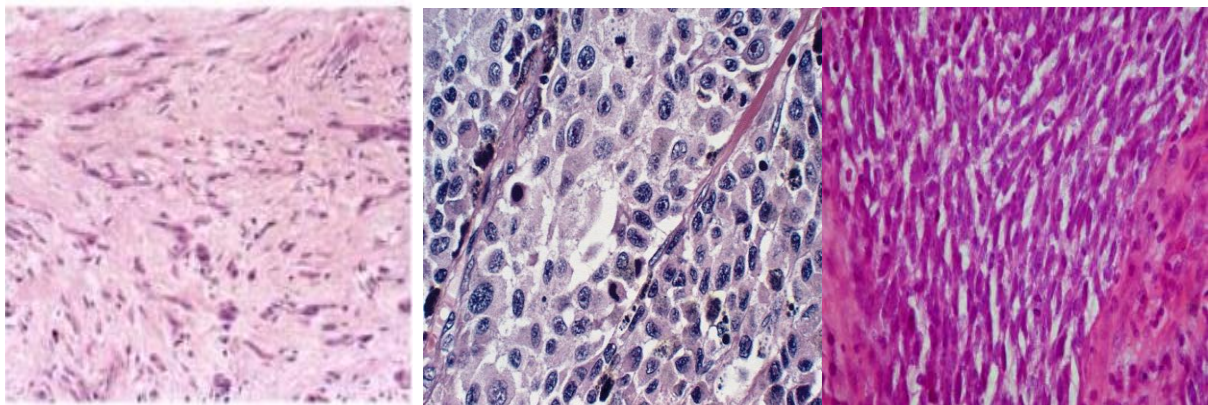


Fig41:M. desmoplastique **Fig42**:M. achromique **Fig43**:M. muqueux
naso-sinusien [113]

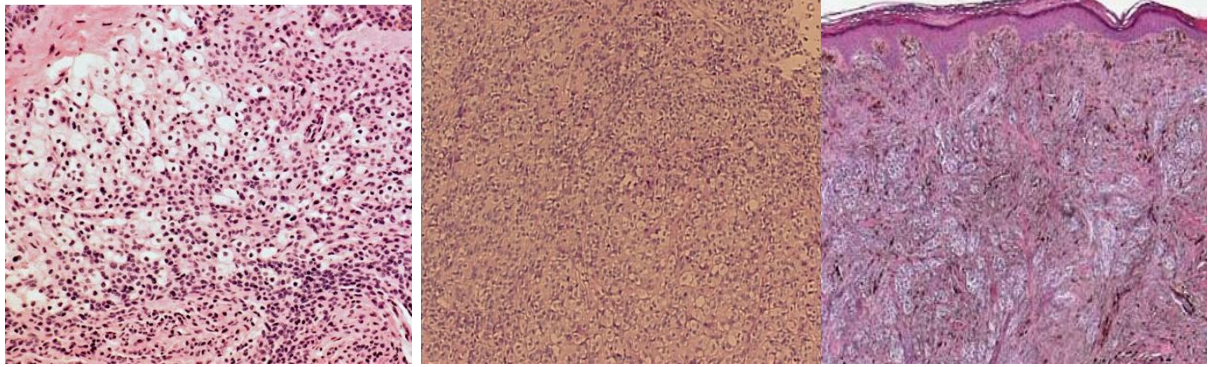


Fig44:M. à CI bollonnisantes **Fig45:**M. sarcomatoïde **Fig46 :** M. sur naevus bleu [113]

Les mélanomes malins peuvent présenter aussi des aspects déroutants [114,116]

- **rhabdoïdes** sous forme de grandes cellules polygonales avec inclusion paranucléaire.

- **formes ostéogéniques ou ostéocartilagineuses** dans des ALM avec une composante ostéoïde +/- abondante

- **myxoïde** (accumulation de MPS, Pas D -, BA +), souvent amélanotique, correspond le plus souvent à des métastases

- **Mélanome neurotrope** : par l'interaction avec les tissus adjacents

- **à cellules en bague à chaton**, mucine -, rarement mucine +)

- **à petites cellules**, HPC like, adénoïdes ou pseudopapillaires.

- **mélanome à maturation paradoxale** , malgré la maturation en profondeur, se distingue d'un naevus composé par des noyaux plus grands et des mitoses en profondeur alors que le **mélanome naevoïde** est constitué de petites cellules dans toute la lésion, d'architecture nodulaire ou verruciforme sans composante intra-épidermique marquée. Ce mélanome n'est pas verruciforme, présente une composante intra-épidermique nette et des cellules mélanocytaires plus grandes en

surface. L'immunohistochimie montre une diminution du marquage du Ki67 et de l'HMB 45 en profondeur.

Dans notre série, vingt six patients avaient un mélanome de type nodulaire, seize patients ont présenté un mélanome acro-lentigineux, neuf patients ont présenté un mélanome muqueux (rectale(6), palais(1), naso-sinusien(1) et oculaire(2)), quatre cas de mélanome type SSM, cinq cas de mélanome sur mélanose de Dubreuilh et six patients présentaient de métastase d'un mélanome (pleurale(1), cutanée(1) et ganglionnaire(4)), un seul cas de mélanome cérébral et médullaire.

Tous les cas de mélanome muqueux se sont présentés sous forme d'une prolifération fusocellulaire.

CHAPITRE VII : BILAN DU MELANOME ET

CLASSIFICATION.

A – BILAN DU MELANOME.

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

- un deuxième mélanome dont la fréquence est de l'ordre de 5 à 10 % ; le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier (19 à 39 % des cas) ou dans l'année qui suit. Le risque de mélanomes multiples est plus élevé chez les malades ayant eu un mélanome à un âge précoce, qui sont atteints de nævi atypiques ou qui ont une histoire familiale documentée de mélanome. Dans ce dernier cas, la proportion de mélanomes multiples varie de 13,8 à 50 % selon les séries ;
- une récurrence locale, en transit, régionale ou à distance.
- une autre tumeur (liée au mélanome dans la plupart des études épidémiologiques) comme les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés. [117]
- Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche :
 - Les antécédents familiaux et personnels de mélanomes, d'autres cancers cutanés et de lésions naeviques.
 - Les antécédents de coup de soleil sévères dans l'enfance ou l'adolescence.
 - Les éventuels signes fonctionnels de dissémination.

Ensuite, un examen clinique complet qui doit comporter :

- L'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième mélanome, d'un naevus congénital ou de naevus atypique (éventuellement complétée par une dermoscopie).
- L'évaluation du nombre de naevi et du phototype
- La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.
- Les autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction de l'indice de Breslow. Il s'agit essentiellement de :

Une radiographie du thorax et une échographie abdominale [117]:

Une Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdominale [83]:

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

L'imagerie par résonnance magnétique [83]: L'IRM reste le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, osseuses et surtout cérébrales. Pour des raisons financières et d'accès aux machines d'IRM, la TDM reste l'examen de référence.

Les examens biologiques [118]: Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en dehors des métastases.

La TEP/FDG et TEP/CT : [120,121] La tomographie par émission de positons au 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) est une technique d'imagerie qui réalise, par un examen unique, le bilan d'extension du corps entier. Grâce à l'activité métabolique glucidique élevée des mélanomes malins, elle permet une bonne discrimination entre tissu tumoral et tissus normaux.

Bilan initial du mélanome selon les SOR

Stade I AJCC

Standards

Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques).

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Stades IIA et IIB (NO clinique)

Standards

Examen clinique complet.

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage,
- les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appels.

Stades IIC et III AJCC

Standards

Examen clinique complet

L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage,
- TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale,
- TEP-FDG pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC).

Figure47: Bilan initial du mélanome selon le SOR. [118]

Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'une radiographie thoracique, une échographie abdominale et ganglionnaire ainsi qu'une TDM thoraco-abdominopelvienne et cérébrale.

La TEP-FDG n'est pas disponible au CHU de Fès, aucun cas n'en a bénéficié.

Dans notre série, le bilan d'extension réalisée chez nos patients a révélé des métastases_chez chez 29 patients (42,6%), étaient :

- Pulmonaires chez 26 des patients.
- Ganglionnaires chez 26 patients.
- Cérébrales chez 5 patients, osseuses chez 6 patients et péritonéales chez 2 patients.

- hépatiques chez 9 patients.
- Surréaliennes chez 5 patients.

A partir de l'analyse du tableau (5,6,7,8), on peut déduire que la fréquence de la présence de métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic pourrait être expliquée par :

- L'indice de Breslow élevé (supérieur ou égale à 4 mm dans 80% des cas) et le niveau de Clark aussi élevé au moment du diagnostic (à V dans 26,4% et à IV dans 50,9% des cas).
- La négligence du patient de sa lésion surtout qu'elle ne s'accompagne pas de symptomatologie douloureuse.
- Les contraintes financières qui empêchent la population démunie de consulter.
- La localisation relativement « cachée » de certaines lésions (par exemple au niveau plantaire).

B – CLASSIFICATIONS :

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

La 5ème édition de cette classification était basée sur les seuils d'épaisseur, les niveaux d'invasion, la présence de lésions satellites, de récidives locales et sur la taille des métastases ganglionnaires [117].

Une 6ème édition a été proposée en 2001, validée en 2005 (voir tableau 8).

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

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

Cette classification permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques [119].

Tableau 11 : Classification de ptNM de L'UICC et l'AJCC, 6ème édition.

Stades	Critères
IA	Tumeur ≤ 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a), N0, M0
IB	Tumeur ≤ 1 mm, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b), N0, M0. Tumeur > 1 mm et ≤ 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0.
IIA	Tumeur > 1 mm et ≤ 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0. Tumeur > 2 mm et ≤ 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0.
IIB	Tumeur > 2 mm et ≤ 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0. Tumeur > 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0.
IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0.
IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0. Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0.
IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1 à 3 ganglions régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeur avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ou + ganglions régionaux ou métastases en transit + métastase ganglionnaire régionale (N3).
IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

CHAPITRE VIII:EVOLUTION ET PRONOSTIC.

I – EVOLUTION :

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

L'évolution peut se faire soit vers une récurrence locorégionale, soit vers la constitution de métastases viscérales qui ne suivent pas forcément une récurrence locorégionale. Dans 18 à 27 %, les premières métastases sont viscérales [118].

Les localisations des premières métastases à distance sont :

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

Au stade locorégional, la maladie reste accessible à des moyens de traitement efficaces. Au-delà de ce stade, les chances d'avoir un traitement curatif sont presque nulles, d'où l'intérêt d'un suivi pour les malades opérés pour un mélanome primitif. Au stade de l'extension métastatique ganglionnaire, le pronostic est surtout lié au nombre de ganglions atteints et on distingue trois sous-populations :

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

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

Au cours du stade métastatique, ce pronostic est sombre avec un taux de

survie d'environ 8 % à 5 ans et d'environ 5 % à 10 ans, avec une médiane de survie de 6 à 9 mois. Cette survie est plus longue avec les métastases cutanées et ganglionnaires qu'avec les métastases viscérales [118].

Dans notre étude et durant une durée moyenne du suivie de 21 mois :

- ✓ 23 patients sont toujours en vie sans récurrence locale ou régionale
- ✓ 15 patients ont présenté une récurrence locale pour laquelle ils ont eu une ré-exérèse. Actuellement ils sont en vie sans notion de récurrence.
- ✓ 5 patients ont été perdus de vue.
- ✓ 14 patients sont décédés, ils ont été d'emblée métastatiques.

Les tableaux (5,6,7,8) résument les différentes formes d'évolution de nos patients selon la localisation, type histologique, métastases et le type du traitement .

L'analyse des résultats de ces tableaux permet de conclure que les cas de mélanomes ALM, SSM et nodulaire ont été marqués par une bonne évolution.

Alors que les patients ayant un mélanome muqueux et de Dubreuilh ont présenté une mauvaise évolution dans 77,8% et 40% des cas. P : 0.24 (non significatif)

On remarque aussi qu'en cas d'IB $\leq$ 1mm, on a une bonne évolution dans 100% des cas. Par contre, on note une mauvaise évolution dans 65,7%, en cas de Breslow $>$ 4 mm. P : 0.039 (significative)

Le taux élevé de décès (20,9%) et de récurrence (22,4%) chez nos patients peut être expliqué par :

- La consultation à un stade avancé vu la négligence et manque de conscience de la gravité de ce cancer et de son pouvoir métastatique.
- L'indice de Breslow et le niveau de Clark élevés au moment de consultation.

- Le taux élevé de métastases (42,6%) décelé lors du bilan d'extension, ce qui rend la prise en charge du malade difficile avec et la chance de guérison quasinulle.

II – PRONOSTIC :

A – Critères cliniques :

1. Age du malade [122]:

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les patients de moins de 65 ans ont un taux de survie à 10ans de 88,4%, contre 81,8% pour les patients de plus de 65ans.

2. Sexe [122]:

Le sexe masculin est également un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, les Hommes ont un taux de survie à 10ans de 83,5%, contre 85,5% pour les femmes.

D'après certaines études, ce pronostic meilleur chez les femmes provient du fait que celles-ci réunissent des critères de bon pronostic par rapport à l'homme notamment un indice de Breslow et un taux d'ulcération moindres ainsi qu'une localisation tumorale de bon pronostic.

3. Topographie [123]:

La corrélation entre la localisation anatomique du mélanome et le pronostic a été validée par plusieurs études. Celles-ci ont conclu que les mélanomes de la tête, du cou et du tronc sont de mauvais pronostic par rapport aux autres localisations. Ces données concordent avec celles de notre série.

4. Site des métastases à distance :

Les malades ayant des métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires ont un pronostic relativement bon par rapport à ceux ayant des métastases dans

d'autres sites. Ceux ayant des métastases pulmonaires ont un pronostic intermédiaire. Enfin, les autres localisations viscérales ont un plus mauvais pronostic par rapport aux précédentes [124].

Tous ces critères cliniques sont étroitement liés à un paramètre histologique prédominant, l'indice de Breslow.

B– Critères histologiques :

1– Au cours du stade local.

1-1 ; Critères principaux :

a. L'indice de Breslow.

C'est un facteur indépendant, prédictif du risque de métastases ganglionnaires régionales [125], de récurrence précoce [126] et de décès; en effet, il existe une corrélation linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie dans les mélanomes de moins de 6mm, au-delà, cette progression du risque relatif de décès n'augmente pas de façon linéaire. En outre, ce paramètre perd de crédibilité en cas de métastases régionales ou viscérales. Chez nos patients l'indice de Breslow a été plus de 4 mm dans 60% des cas, ce qui peut expliquer le taux élevé de métastases (42,6%), de récurrence (22,4%) et de décès (20,9%).

Pour nos patients, vu que la technique du ganglion sentinelle n'est pas disponible, les seuls cas à évaluer sont ceux qui présentent des métastases ganglionnaires.

Tableau 12: Probabilité de survie à 5ans et à 10 ans en fonction de l'indice de Breslow au cours du stade local [127].

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

b. L'ulcération

L'ulcération apparaît être un facteur pronostique indépendant dans plusieurs études multivariées [128,129] Elle constitue avec l'indice de Breslow les facteurs histopathologiques les plus intéressants [130, 131, 132].

Dans notre série, l'ulcération était présente dans 60 % des cas, dont 50% ont présenté un mauvais pronostic.

Tableau 13 : La survie à 5 ans en fonction de la présence d'une ulcération [133]
Probabilité de survie à 5 ans pour les patients atteints d'un mélanome de stade III en fonction du statut ganglionnaire et de la présence d'une ulcération ^[63].

Ulcération	Atteinte ganglionnaire microscopique			Atteinte ganglionnaire macroscopique		
	1 ganglion envahi	2/3 ganglions envahis	> 3 ganglions envahis	1 ganglion envahi	2/3 ganglions envahis	> 3 ganglions envahis
Absente	69 %	63 %	27 %	59 %	46 %	27 %
Présente	52 %	50 %	37 %	29 %	25 %	13 %

c. Le niveau d'invasion de Clark.

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

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

- * 95% pour le niveau II.
- * 85% pour le niveau III.
- * 80% pour le niveau IV.
- * 55% pour le niveau V. [134]

Dans notre série, le niveau de Clark était à V chez 14 patients (26,4%), IV chez 27 patients (50,9%), III chez 7 patients (13,2%), II chez 4 patients (7,5%), et I (1,9%) chez un seul patient.

d. La régression [135, 136]:

Elle correspond à des critères histologiques bien définis : dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, angiogénèse dermique, infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages, fibrose dermique. La régression minore souvent l'indice de Breslow.

Dans notre étude, aucun cas de régression n'a été enregistré.

e. Phases de croissance horizontale et verticale : [137,138]

Un mélanome en phase horizontale est un mélanome soit de niveau 1 soit de niveau 2 mais dont les amas de cellules tumorales dermiques superficiels sont de taille inférieure ou égale aux thèques de la composante intraépidermique.

Un mélanome de phase de croissance verticale est un mélanome de niveaux III, IV, ou V, ou un mélanome de niveau 2 dont les agrégats cellulaires dermiques superficiels sont plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques ou contiennent au moins une mitose.

Les mélanomes en phase de croissance horizontale peuvent croître mais ne métastasent pas (mélanomes de bon pronostic), tandis que les mélanomes en phase

de croissance verticale sont capables de métastaser (mélanomes de mauvais pronostic).

Dans notre série, la tumeur était en phase d'extension verticale dans 70 % des cas, ce qui explique le niveau élevé de Clark élevé de nos patients, et le taux élevé des métastases (42,6% des malades).

1-2. Critères accessoires :

a-Le type tumoral [138] :

Les mélanomes de Dubreuilh ont un meilleur pronostic (80 % de survie à 10 ans) que ceux à extension superficielle (70 %) et que les formes nodulaires (50 %).

Pour ces deux derniers, il est à noter toutefois qu'à épaisseur égale le pronostic est le même.

Le mélanome muqueux est de mauvais pronostic.

Dans notre série, les quatre cas (100%) de mélanome superficiel, ont présenté une bonne évolution sans métastase ni récurrence, alors les cas de mélanome muqueux (9) et de mélanome de Dubreuilh (5) ont présenté des métastases respectivement dans 88,9% et 60%.

Les cas de mélanome nodulaire et acrolentigineux ont présenté une évolution variable.

b-L'invasion vasculaire [135] :

Considérée par plusieurs auteurs comme facteur pronostic indépendant. Elle diminue la survie avec un risque de métastases qui est évalué à 74 % contre 22 % pour les patients n'ayant pas d'invasion vasculaire. Ce paramètre serait plutôt prédictif pour un mélanome épais de plus de 4mm.

Dans notre série, l'extension vasculaire a été trouvée chez trois cas correspondant à un mélanome rectal avec des métastases péritonéales, pulmonaires et ganglionnaires au moment du diagnostic.

c-L'index mitotique [135,139] :

Différentes méthodes sont utilisées pour évaluer l'index mitotique des tumeurs, la plus utilisée en routine clinique est l'évaluation du nombre de mitoses par 10 champs au fort grossissement (mitoses/10 HPF). Certaines études ont montré le rôle d'un index mitotique élevé dans la diminution du taux de survie à 5 ans : 98,4% en absence de mitoses versus 63% lorsque l'index mitotique dépasse 6.

Dans, notre étude, le nombre de mitoses était en moyenne : 8 mitoses / 10 champs. Il varie de 2 à 26 mitoses / 10 champs.

d- Les lymphocytes infiltrants les tumeurs [135, 140, 141]:

Plusieurs études ont suggéré que la présence de lymphocytes infiltrant le mélanome est considérée comme un facteur de bon pronostic. Le taux de survie en présence de ce stroma réaction est 3 fois meilleur qu'en son absence.

e-Localisations satellites/ en transit [142]:

Elles réalisent des clones cellulaires capables de vivre indépendamment de la tumeur primaire. Elles sont ainsi assimilées à des formes agressives ; en effet, plusieurs études ont montré leur rôle dans la diminution du taux de survie à 5ans et dans l'augmentation du taux de récurrences.

2 – Au cours du stade régional :

2-1. Statut ganglionnaire et ganglion sentinelle [143]:

L'atteinte ganglionnaire attribue au pronostic une valeur très péjorative avec une survie de 16 à 69 % à 5 ans. Par ailleurs, il existe une différence significative entre les statuts micro-métastatique et macro-métastatique en terme de pronostic qui est relativement meilleur en cas de micro-métastases.

Actuellement, le statut du ganglion sentinelle occupe une place particulière dans l'évaluation du risque évolutif du mélanome. Sa positivité ou non est significativement corrélée au risque de rechutes et à la survie :

- Le taux de rechutes est de l'ordre de 10 à 11 % si GS est positif, et de 2 à 4 % si GS est négatif.
- Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 92 % pour les patients ayant un GS négatif, contre 67 % pour ceux ayant un GS positif.

Dans notre étude, vu que la technique du ganglion sentinelle n'est pas disponible, les seuls cas à évaluer sont ceux qui présentent des métastases ganglionnaires.

2-2. Nombre des ganglions et La rupture capsulaire [144]:

Une fois qu'on détecte une micro-métastase dans un ganglion sentinelle, le nombre des ganglions doit être précisé car il est considéré comme un facteur pronostic.

Plusieurs auteurs, considèrent la rupture capsulaire ganglionnaire comme facteur de mauvais pronostic.

2-3. Ulcération [145]:

Déjà décrite au stade local, elle est aussi considérée comme facteur pronostic au stade régional.

Cependant les critères les plus importants pour le pronostic, sont le stade locorégional et ganglionnaire selon l'AJCC, ainsi la survie globale est variable en fonction des stades.

Tableau14 : Prédications de survie à 5 ans et 10 ans en fonction du stade

	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Stade I	93 %	85 %
Stade II	68 %	55 %
Stade III	45 %	36 %
Stade IV	11 %	6 %

AJCC

C – Facteurs biologiques :

Leur rôle dans le pronostic ne cesse de s'accroître ces dernières années.

Ils sont considérés comme des marqueurs biologiques de la progression du mélanome, et on distingue trois groupes : les métabolites liés à la mélanogenèse et à ses précurseurs, les antigènes non spécifiques et spécifiques associés au mélanome, enfin, les molécules adhésives : cytokines, protéines de l'inflammation ainsi que des enzymes. Les principaux marqueurs sont :

1– Lacticodéhydrogénases [135, 146]:

C'est un ensemble d'enzymes sériques dont l'augmentation dans le sang signifie l'existence de métastases viscérales. Ils sont considérés comme le facteur biologique indépendant le plus puissant qui est reconnu mondialement.

2– Antigènes associés au mélanome [147]:

Ce sont principalement la protéine PS 100 et la melanoma–Inhibiting Activity (MIA) :

La protéine S100 (PS–100) : sa concentration sérique est souvent corrélée à la survie des patients et au stade de la maladie.

Le melanoma inhibiting activity (MIA) est un nouveau marqueur sérique peu étudié jusqu'à présent. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé.

3– Protéine C réactive [148]:

Un taux élevé du CRP prédit une diminution de la survie au cours du stade IV ainsi qu'une résistance à l'immunothérapie à base d'interleukine–2.

4– Métabolites et précurseurs de la mélanogenèse:

Le 5-S-cystéinyldopa.

L'élévation de ses concentrations sériques précéderait l'apparition clinique des métastases et leur détection par les méthodes conventionnelles (imagerie). Certains auteurs lui attribuent une valeur pronostique.

5– Marqueurs moléculaires de croissance et dissémination tumorale [149]:

Seule la protéine KI67, les cyclines A, la protéine P16 et la protéine P53 ont une valeur pronostique indépendante de l'épaisseur tumorale.

Récemment, la positivité de l'ARNm de la tyrosinase est considérée comme facteur de mauvais pronostic pour les malades de stade IV.

Dans notre série, la plupart de ces facteurs, (indice de Breslow élevé, l'ulcération dans 60%, un niveau de Clark élevé, siège muqueux chez 9 patients, l'index mitotique élevé (en moyenne 8M/10CFG) et la présence de métastases viscérales (ganglionnaire, pulmonaire, osseuse, surrénalienne, hépatique et cérébrale) au moment du diagnostic, ont été retrouvés ce qui explique le taux de mortalité élevé (20,9 %) chez nos patients.

CHAPITRE IX : TRAITEMENT – SURVEILLANCE.

A– TRAITEMENT DU MELANOME : [1 50].

I. Au stade de la tumeur primitive

1. Traitement chirurgical [151]

L'exérèse chirurgicale est essentielle puisqu'elle permet de faire le diagnostic et constitue le seul traitement potentiellement curatif du mélanome. Une fois l'exérèse initiale réalisée, une reprise chirurgicale emportant des marges de sécurité doit être effectuée. Son intérêt est d'éliminer les micrométastases locales qui pourraient se propager par voie hématogène. Les marges chirurgicales sont définies selon l'épaisseur du mélanome qui représente le principal facteur pronostique. Les recommandations concernant la taille de ces marges d'exérèse qui ont été établies à partir des données des différents essais ont récemment été réactualisées lors des SORS 2005 [151]. Ces recommandations sont les suivantes :

pour les mélanomes « in situ » : marges de 0,5 cm ;

pour les mélanomes ≤ 1 mm : marges de 1 cm ;

pour les mélanomes de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm : marges de 1 à 2 cm ;

pour les mélanomes de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm : marges de 2 cm ;

pour les mélanomes de Breslow supérieurs à 4 mm : marges de 2 à 3 cm.

Pour les mélanomes lentigineux (Dubreuilh ou MM acrolentigineux), lorsque l'épaisseur faible, ce qui est le plus fréquent, ne justifie pas de marges importantes, une marge minimale de 1 cm reste recommandée puisque plusieurs études [152] ont conclu à l'insuffisance des marges de 5 mm habituellement recommandées pour

les mélanomes in situ en raison du caractère mal limité et souvent multifocal des mélanomes lentigineux expliquant un risque majeur de récurrence. Lorsque cette marge de 1 cm ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles une marge réduite de 5 mm peut être acceptée sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (via l'utilisation de la chirurgie de Mohs ou de son équivalent). Le respect de ces marges nécessite souvent l'amputation d'une phalange pour les mélanomes des extrémités. [153].

2. Recherche et analyse du ganglion sentinelle dans la prise en charge initiale **[154]**

Il a été démontré que le curage ganglionnaire systématique n'apportait aucun bénéfice en termes de survie globale alors que la morbidité qu'il engendre est non négligeable. La technique du ganglion sentinelle permet d'identifier le premier relais ganglionnaire drainant le territoire de la lésion primitive appelé « ganglion sentinelle » (GS) à l'aide de l'injection périlésionnelle d'un colorant et d'un traceur radioactif. Le GS est ensuite prélevé et analysé à la recherche de micrométastases. Le ganglion doit être inclus en totalité après avoir été coupé en tranches de 3 à 5 mm, et l'immunohistochimie doit être utilisée sur au moins un niveau de coupe. Le protocole accepté par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) peut également être adopté (20 coupes réparties en six niveaux séparés de 50, 100, 150, 200, et 250 µm avec alternance de coloration hématoxyline-éosine [HE] et d'immunohistochimie).

Si le bénéfice thérapeutique de cette technique est incertain et actuellement en cours d'évaluation, son intérêt pronostique est en revanche reconnu.

3. Traitements adjuvants au stade initial[151,155].

De nombreux traitements ont été proposés afin de tenter d'améliorer le pronostic des patients à haut risque de récurrence (Breslow > 1,5 mm), une fois

l'exérèse chirurgicale de leur mélanome effectuée. Certains traitements ont fait la preuve de leur inefficacité et ne doivent donc pas être proposés (BCG thérapie, IL2, lévamisole, chimiothérapie systémique, hormonothérapie, chimiothérapie sur membre isolé perfusé, radiothérapie).

L'immunothérapie a pour principe de tenter de stimuler les défenses immunitaires du sujet contre son mélanome. L'immunothérapie adjuvante par interféron qui utilise les propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives de l'interféron alpha est la thérapeutique la plus employée. Les procédures vaccinales utilisent l'injection au patient d'antigènes spécifiques du mélanome afin d'obtenir une réponse immunitaire spécifique et d'aboutir au rejet des cellules tumorales.

L'interféron-alpha2a dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour les patients dits « à haut risque de récurrence » c'est-à-dire les patients atteints d'un mélanome de Breslow supérieur à 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée, et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a pu être mis en évidence mais un bénéfice en termes de survie sans récurrence a été rapporté.

La place du PEG-interféron (interféron pégylé « retard ») et l'intérêt d'un traitement plus prolongé sont en cours d'évaluation.

Procédures vaccinales : elles s'adressent aux patients à haut risque de récurrence de par leur Breslow ou de par l'occurrence d'une récurrence cutanée ou ganglionnaire de mélanome. Leur utilisation se fait actuellement dans un cadre exclusif de recherche. Le BCG, les vaccins mélaniques et le GMK (vaccin ganglioside GM2) qui ont été testés chez des patients de stade II et III en monothérapie, versus placebo ou versus chimiothérapie (dacarbazine [DTIC]) pour certains n'apportent aucun bénéfice en termes de survie (SORS 2005).

II. Au stade locorégional

Un certain nombre de mélanomes récidivent de façon locorégionale sous forme de métastases cutanées ou sous-cutanées. Lorsque ces métastases restent confinées au territoire situé entre la tumeur primitive et le premier relais ganglionnaire, on parle de métastases en transit.

La chirurgie est efficace lorsque le nombre de lésions est limité.

La thermo-chimiothérapie régionale est une option thérapeutique pour le traitement des mélanomes des membres. Le principe est de perfuser le membre après l'avoir isolé du reste du corps, avec un agent cytotoxique à très forte concentration. Cette technique peut permettre d'obtenir un bon contrôle local, son bénéfice en termes de survie n'est toutefois pas prouvé et sa morbidité est réelle.

III. Au stade de métastases ganglionnaires [156]

1. Curage ganglionnaire

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.

2. Traitement adjuvant avec réalisation du curage ganglionnaire

Le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité est l'interféron- $\alpha 2b$ à fortes doses administré selon le protocole Kirkwood : 20 millions d'UI/m² par voie intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, puis 10 millions d'UI/m² 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 48 semaines. Il a été démontré que ce traitement apporte un bénéfice en termes de survie sans récurrence. Les données concernant l'amélioration de la survie globale sont plus controversées. Les effets secondaires sont importants et le traitement a un lourd impact sur la qualité de vie.

3. Radiothérapie

Elle peut être proposée à titre palliatif lorsque les lésions ganglionnaires sont inaccessibles à la chirurgie ou que la précarité de l'état général rend le patient inopérable.

IV. Au stade de métastases viscérales [157, 158,159]

Le traitement reste quasi exclusivement palliatif à ce stade, sauf en cas de lésion viscérale unique où des survies prolongées peuvent être observées.

1. Chirurgie

Elle peut être proposée en cas de lésion viscérale unique. Des survies à 5 ans de l'ordre de 20 % après exérèse de métastases pulmonaires et de 28–41 % après exérèse de métastases gastro-intestinales ont été rapportées.

2. Radiothérapie

Elle peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables, ou des métastases cérébrales multiples (radiothérapie pancérébrale).

3. Chimiothérapie

La chimiothérapie de référence reste la dacarbazine (Déticène®) qui est un analogue des bases puriques se comportant comme un agent alkylant après activation hépatique. Les taux de réponse rapportés sont de 15 à 23 %, avec un taux de réponse complète de seulement 5 %.

Le temozolomide (Temodal®), autre agent alkylant, offre l'avantage d'un passage de la barrière hémato-méningée et d'une administration orale avec une efficacité identique à celle de la dacarbazine.

La fotémustine (Muphoran®) reste la chimiothérapie de référence des métastases cérébrales car elle franchit la barrière hémato-méningée.

4.Immunomodulateurs

L'interféron- α 2 ne dispose plus de l'AMM dans l'indication mélanome métastatique bien que des taux de réponse de l'ordre de 15 % aient été rapportés dans la littérature.

L'IL2 peut être utilisée en monothérapie ou en association avec des taux de réponse de l'ordre de 15 à 25 % dont 5 % de réponses complètes. Ce traitement n'est pas utilisé en routine.

V. Traitements en cours d'évaluation [160]

Ces traitements ne sont pratiqués que dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Leur principe est de stimuler les défenses antitumorales du patient contre son mélanome.

1. Vaccination antitumorale [161]

Le principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome qui peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire dans le but d'exercer une activité tumorale directe et d'autre part les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages ou cellules dendritiques) capables de stimuler les lymphocytes T CD8 via l'activation des CD4.

Modificateurs de la chimiorésistance

La protéine MGMT est une protéine de réparation de l'ADN dont le rôle dans la chimiorésistance au témozolomide est établi. Deux molécules (le lomequatrib et le benzyguanine) agissant comme des pseudosubstrats de MGMT ont été développées et font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques. De la même manière, des agents inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase, elle aussi impliquée dans la chimiorésistance au témozolomide, sont en cours d'évaluation [162].

2. L'immunothérapie [164,165,166]

Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement du mélanome. Ceci est corroboré par l'observation de régressions spontanées de lésions primitives ou secondaires et d'un meilleur pronostic chez les patients présentant des stigmates d'auto-immunité (vitiligo...). Cette dernière donnée, la valeur pronostique de l'apparition d'une auto-immunité notamment sous interféron, est discutée et semble au contraire infirmée par d'autres études. Il existe plusieurs voies de stimulation du système immunitaire actuellement testées dans le mélanome métastatique.

3. Les cytotoxiques [168].

La recherche a peu progressé en ce qui concerne les cytotoxiques. Une molécule est actuellement en cours de développement, l'abraxane ou nab-placitaxel. Cette molécule est composée de placitaxel différent de la formulation classique par le remplacement du solvant par de l'albumine sérique, favorisant son transport à travers les cellules endothéliales.

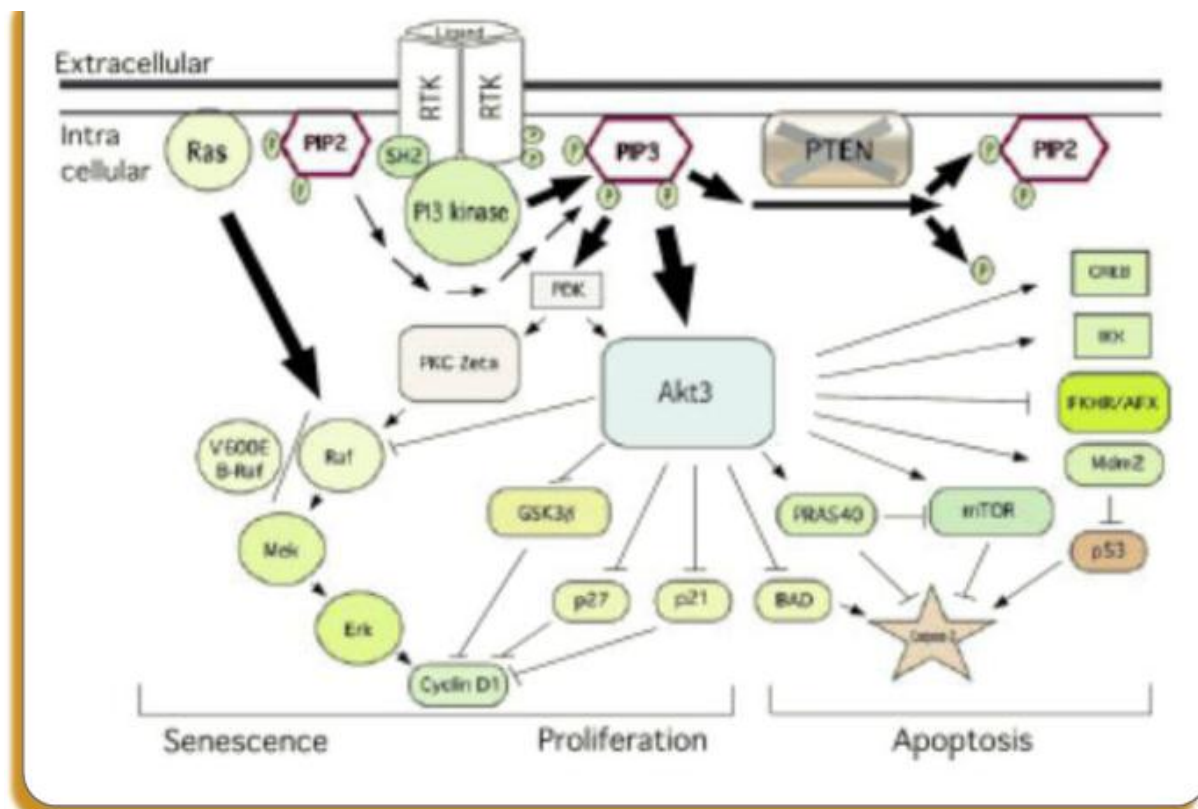
Les premières études ont montré des résultats intéressants mais non supérieurs aux cytotoxiques déjà utilisés.

VI. Les thérapies ciblées

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 (26). La voie la plus importante dans le mélanome, activée dans 75% des cas, est la voie des MAP-kinases, faisant intervenir en cascade plusieurs protéines kinases comme les protéines RAF, MEK et ERK en aval des récepteurs de facteurs de croissance et des protéines Ras. Cette activation peut être consécutive à différentes mutations sur l'oncogène N-RAS (15% des cas), l'oncogène

BRAF (50 à 60% des cas). Ces mutations sont surtout retrouvées sur le mélanome de type SSM, et moins fréquemment sur les autres types de mélanome.

La voie PI3 kinase est également une voie de signalisation importante dans le mélanome qui peut être activée par délétion de PTEN ou par mutation d'AKT. Dans certains mélanomes (acro-lentigineux, muqueux, Dubreuilh), on observe dans 10 à 15% des cas une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur Kit.



Interaction des voies de signalisation MAP Kinase et PTEN-AKT3. extrait de Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2009;22:400-19.

Figure 48 : Interaction des voies de signalisation MAP Kinase et PTEN-AKT3.

1. Inhibition de la voie de signalisation BRAF [169,170,171]

De nombreuses molécules inhibent les fonctions kinases de la protéine BRAF mutée ou l'une des protéines impliquées dans la cascade de signalisation.

Certaines de ces molécules sont en phase précoce de développement, mais deux molécules font déjà l'objet d'étude de phase III en sélectionnant les patients atteints de mélanomes Braf mutés.

- **PLX4032 ou RO 5185426** est un inhibiteur très spécifique et puissant de BRAF. Les résultats de la phase I ont été publiés à l'ASCO 2009 et à l'ESMO 2009 (K Flaherty ASCO 2009, P Chapman, ESMO 2009). Cette molécule suscite énormément d'espoir avec un taux de réponse rapporté de 70% chez les patients dont le mélanome est muté sur *BRAF*. De tels résultats n'avaient jamais été observés jusqu'à présent dans le mélanome. Les résultats de la phase II sont attendus prochainement et la phase III est en cours.

2. Inhibition du récepteur C-Kit [172,173,174].

Les mélanomes muqueux et acrolentigineux ont peu de mutations de Braf ou Nras et au contraire sont porteurs de mutations (surtout exons 11 et 13) ou d'amplification de c-Kit.

Plusieurs inhibiteurs du récepteur Kit sont déjà commercialisés et sont actuellement testés dans les mélanomes présentant une mutation de c-KIT.

L'Imatinib n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique mais il a été retenu par le GROUM :

- en traitement de 1ère ligne des mélanomes muqueux métastatiques avec mutation de c-kit ;
- en traitement de 2ème ligne des mélanomes métastatiques muqueux,

acrolentigineux ou en zone exposée, avec mutation de c-kit, après échec de la Dacarbazine ou de la Fotémustine en cas de métastases du système nerveux central.

3. Inhibition de MEK [175].

MEK est une kinase agissant en aval de RAF sur la voie des MAPK. Plusieurs résultats préliminaires d'études utilisant des molécules anti MEK ont été présentés à l'ASCO 2011 (Gore L et al, abstr 3007 ; Leijen S et al, Abstr 3017 ; Houede N et al, Abstr 3019). Certaines de ces molécules auraient un effet inhibiteur à la fois sur RAF et sur MEK. Elles semblent bien tolérées et des réponses cliniques ont été observées. Une association d'anti-RAF et anti MEK dans une phase I-II incluant 45 patients a été rapportée (Infante JR et al, Abstr CRA8503). La tolérance a été satisfaisante et de manière intéressante aucun CE n'a été observé. Une réponse anti tumorale a pu être rapportée mais est toujours en cours d'évaluation.

4. Inhibition de PI3Kinase [176].

L'activation de la voie AKT3 en inhibant l'apoptose favorise la prolifération cellulaire. Plus récemment, il a été démontré également que la protéine AKT3 inhibait la voie MAPKinase et favorisait ainsi le développement du mélanome.

Plusieurs molécules inhibitrices de la voie Pi3K/AKT3/mTOR sont en cours de développement dans le mélanome (30). Le temsirolimus n'a pas montré de résultats probants en phase II et les études n'ont pas été poursuivies.

Ainsi l'association d'inhibiteurs de plusieurs voies kinases va peut être permettre de résoudre les problèmes de résistance observés avec les anti-Braf.

5. Inhibition de l'angiogénèse [177,178].

L'inhibition de la néoangiogénèse tumorale est largement étudiée et a déjà trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique contre plusieurs cancers.

Le rôle pronostique de l'angiogénèse dans le mélanome reste discuté. Certaines études n'ont pas montré de corrélation entre l'angiogénèse et les récives

métastatiques dans le mélanome. D'autres, au contraire, rapportent une augmentation significative de la néoangiogénèse dans les mélanomes métastatiques comparés aux non métastatiques. Ces différences sont probablement liées aux différentes méthodes de quantification des néo-vaisseaux.

6. Les pro-apoptotiques [179].

L'apoptose est une autre voie thérapeutique très étudiée ces dernières années dans le mélanome

L' Oblimersen Genasense, oligonucléotide anti-sens anti-Bcl-2 (protéine augmentant la résistance des mélanocytes tumoraux à l'apoptose)

L'Elescomol (STA-4783) est également un pro-apoptotique, induisant une apoptose mitochondriale par stress oxydatif.

Une étude de phase III testant Paclitaxel associé à l'Elescomol ou placebo a été arrêtée de manière prématurée devant des résultats délétères dans le bras traité.

Le Tasisulam est actuellement comparé au Paclitaxel dans le cadre d'une étude de phase III, en deuxième ligne de traitement après échec de la Dacarbazine ou du Témozolomide.

CHAPITRE X:PREVENTION DU MELANOME. [180–185]

Le mélanome est facile à dépister et a peu de risque de disséminer lorsqu'il est diagnostiqué précocement. En outre, ses facteurs inducteurs (exposition solaire) sont maitrisables. Il est donc une tumeur idéale pour organiser la prévention.

Dans notre série, les malades viennent à un stade tardif avec des métastases locorégionales ou viscérales et avec un indice de Breslow et un niveau de Clark élevé, ce qui reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le délai de consultation et ainsi le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. D'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

1 – La prévention primaire du mélanome.

Elle vise à diminuer l'incidence de la maladie en agissant sur ses facteurs de risque.

1 – 1. Prévention primaire et soleil.

Les radiations ultraviolettes sont le seul facteur d'environnement impliqué dans la carcinogenèse du mélanome. Cette prévention est basée sur :

- ❖ La protection vestimentaire.
- ❖ L'éviction des heures d'ensoleillement intense.
- ❖ L'utilisation d'écrans solaires filtrant à la fois les ultra violets A et B, d'indice de protection élevé (FPS 30 au minimum), en quantité suffisante, avec renouvellement toutes les 2 heures.

1 – 2. Prévention primaire et naevus.

L'exérèse prophylactique des lésions naeviques est sans intérêt. Par contre, l'exérèse systématique d'un naevus congénital de grande taille semble justifiable puisque le risque de dégénérescence peut aller jusqu'à 12%. Mais, celle-ci n'est pas toujours faisable du fait de la perte esthétique majeure et l'association à des anomalies complexes du système mélanocytaire, d'autant plus que les méthodes curatives de ces naevi n'ont pas fait preuve d'efficacité.

2 – La prévention secondaire du mélanome.

Elle a pour but de diminuer la morbidité et la mortalité de la maladie en posant le diagnostic à un stade précoce. Ce diagnostic précoce impose une action de surveillance qui se divise en deux catégories :

2 – 1. Dépistage de masse :

L'objectif de ce dépistage est de guetter les premières manifestations de la lésion mélanique, notamment l'apparition d' :

- ✓ Une tache noire ou brun foncé, irrégulière, polychrome, de plus de 6 mm de diamètre.
- ✓ Un nodule de couleur noire, ferme, arrondi, de croissance rapide (quelques semaines), ulcéré, croûteux ou suintant.
- ✓ Un nævus dont l'aspect est très différent des autres nævus du patient, d'autant plus que ce nævus sera apparu ou modifié récemment.

En pratique, les outils sémiologiques les plus utilisés sont la règle d'«ABCDE» et le signe du « vilain petit canard ».

2 – 2. La surveillance du sujet à risque :

Le screening de toutes les populations à risque est le vrai challenge dans la prévention secondaire du mélanome. Toutefois, la définition de cette population est excessivement difficile. Des méta-analyses de Gandini et al. ont permis d'identifier les caractéristiques génétiques ou phénotypiques pour lesquels le risque de développer le mélanome est ≥ 2 :

- ✓ La présence de nævus atypiques ($n \geq 2$, $RR = 2,6$).
- ✓ Plus de 40 lésions mélanocytaires ou nævus communs (le risque étant d'autant plus élevé que le nombre de nævus est grand).
- ✓ Les antécédents personnels de mélanome ($RR = 4,3$).
- ✓ Les cheveux roux ($RR = 3,6$), ou blonds ($RR = 2,0$).
- ✓ Les antécédents de brûlures solaires du 2e degré (dans l'enfance, $RR = 2,2$).
- ✓ des éphélides nombreuses ($RR = 2,1$).
- ✓ Le phototype I ($RR = 2,1$).
- ✓ La peau de couleur claire ($RR = 2,1$).
- ✓ Les antécédents familiaux de mélanome.

3 – Moyens à mettre en œuvre pour améliorer la prévention du mélanome :

La prévention du mélanome est un vrai problème de santé publique qui nécessite :

- ✓ Des campagnes d'éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire :
- ✓ Des campagnes de sensibilisation au mélanome et d'incitation au diagnostic précoce :

✓ La formation des professionnels de santé :

Des ressources doivent être mobilisées pour pérenniser l'efficacité de ces campagnes car même si elles permettent d'augmenter la détection des mélanomes et/ou de modifier le comportement des populations en matière de photoprotection, leurs résultats ne se maintiennent pas dans le temps.

CONCLUSION

ET PERSPECTIVES

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques des mélanomes à travers une étude rétrospective, portant sur 68 cas de mélanome cutanéomuqueux, diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II, sur une période de 6 ans (2009–2014).

Le diagnostic est basé sur l'examen histologique complété par une étude immunohistochimique par l'utilisation des anticorps : anti HMB45, anti Melan A et anti PS100.

L'âge moyen de nos patients est de 57.56 ans avec une prédominance féminine.

L'exposition solaire a été retrouvée chez 56% de nos patients ce qui appuie le rôle important et incriminé de l'exposition solaire dans la survenue du mélanome.

La localisation acrale est de loin la plus fréquente (33,82% de nos patients).

Sur plan anatomo-pathologique, la forme acrolentigineux (23,5%) et nodulaire (38,2%) sont les plus fréquentes, avec un indice de Breslow de 8 mm en moyenne et un niveau de Clark varie entre IV et V chez plus de la moitié de nos patients, traduisant le retard diagnostic et par conséquent le manque des moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population.

Les mélanomes muqueux ne représentent que 13,2% de nos cas, ce qui concorde avec les données de la littérature en matière de la rareté de cet antité.

Cette étude, montre une fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic clinique et histologique, peut être expliquée par le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. D'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

RESUME

RESUME

Introduction

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes. Son incidence est en augmentation constante dans le monde.

Objectifs

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques du mélanome.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 68 cas de mélanome cutanéomuqueux, diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II, sur une période de 6 ans (2009–2014). Le diagnostic est basé sur l'examen histologique complété par une étude immunohistochimique par l'utilisation des anticorps : anti HMB45, anti Melan A et anti PS100.

Résultats

- L'âge moyen de nos patients est de 56 ans, avec une prédominance féminine.
- La localisation acrale est de loin la plus fréquente (44%).
- Sur le plan anatomo-pathologique, le mélanome acro-lentigineux est retrouvé dans 30% (1 / 3) des cas.
- L'indice de Breslow est de 8 mm en moyenne et le niveau de Clark était à V chez 40% patients, IV chez 30% des patients,
- Le diagnostic à un stade tardif intéresse 40 % des cas.
- Le suivi des patients est d'une durée moyenne de 24 mois.

Discussion

Le mélanome malin est une prolifération néoplasique maligne le plus souvent, de localisation cutanée mais aussi peut se développer sur des muqueuses

notamment digestives, mais avec un pronostic plus réservé. Son incidence augmente dans les populations à peau claire, en particulier les tranches d'âge de 30–50 ans. Il possède un grand potentiel métastatique. Aucune thérapeutique n'a prouvé son efficacité sur la survie des malades en phase métastatique d'où l'importance du dépistage et de la prévention. L'examen histologique permet de confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur et de déterminer les critères histo-pronostiques : Degré d'invasion (classification de Clark) et l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow). L'exérèse chirurgicale avant la dissémination métastatique est l'unique traitement curatif disponible. La chimiothérapie et l'immunothérapie et les thérapeutiques ciblées sont envisagées.

Conclusion

Cette étude, montre une fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic cliniques et histologiques peut être expliqué par le manque des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. D'où la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Protocol de l'immunohistochimie au laboratoire d'anatomie parhologique du CHU de Fès.
- [2] Lipsker D, CribierB. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Ann Dermatol Venereol 2003;130: 140–145
- [3] CHRANG–SHI LIN, WEN–JEN WANG, CHU–KWAN WONG. Acral Melanoma. International Journal of dermatology. 1990, 29: 107–12.
- [4] Structure de la peau. Ann Dermatol Venereol 2005; 132:855–48
- [5] www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html#IMG59
- [6] [http:// belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg](http://belorient.42stores.com/pub/.schema_peau_m.jpg)
- [7] 1. Smalley K and Sondak V, Melanoma —An Unlikely Poster Child for Personalized Cancer Therapy, N Engl J Med, 2010
- 2. Davies MA and Samuels Y, Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma, Oncogene, 2010
- [8] gène atlas. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/BRAFID828.html>
- [9] : Gaëlle COMBEAUX et al.,2006. thérapie anticancereuse ciblée. Thèse de doctorat.
- [10] : Hmitou et al., MOL. CELL. BIOL., 2007. Differential Regulation of B–Raf Isoforms by Phosphorylation and Autoinhibitory Mechanisms. Molecular and cellular biology., 34,75–79.
- [11]: Valluet A., Hmitou I., Davis S., Druillennec S., Larcher M., et al., 2010. B–RAF Alternative Splicing Is Dispensable for Development but Required for Learning and Memory Associated with the Hippocampus in the Adult Mouse. PLoS ONE, journal. PLoS ONE 5(12): e15272. doi:10.1371/journal.pone.0015272

- [12]: Helen Davies.,Graham R. Bignell., Charles Cox., Philip Stephens., Sarah Edkins., Sheila Clegg., Jon Teague., Hayley Woffendin., Mathew J. Garnett.,et al. 27 JUNE 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. NATURE ., 417, 949–954.
- [13]: Namba H., Nakashima M., Hayashi T., Hayashida N., Maeda S., Rogounovitch TI., Ohtsuru A., Saenko VA., Kanematsu T., Yamashita S., (September 2004). "Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism., 89, 94264–4266.
- [14]: Tan YH., Liu Y., Eu KW., Ang PW., Li WQ., Salto-Tellez M., Iacopetta B., Soong R., April 2008. Detection of BRAF V600E mutation by pyrosequencing. Pathology., 40,295–298.
- [15]: Deng G., Bell I., Crawley S., Gum J., Terdiman JP., Allen BA., Truta B., Sleisenger MH., Kim YS., January 2004. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin. Cancer Res., 10,191–195.
- [16]:: Maldonado JL., Fridlyand J., Patel H., Jain AN., Busam K., Kageshita T., Ono T., Albertson DG., Pinkel D., Bastian BC., December 2003. Determinants of BRAF mutations in primary melanoma. J. Natl. Cancer Inst., 95,1878–1890.
- [17]:: Elisei R., Ugolini C., Viola D., Lupi C., Biagini A., Giannini R., Romei C., Miccoli P., Pinchera A., Basolo F., October 2008. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15–year median follow–up study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 93,3943–3949.

- [18]: Joshua D., Schiffman J., Graeme Hodgson., Scott R., VandenBerg., et al. January 12, 2010. Oncogenic BRAF Mutation with CDKN2A Inactivation Is Characteristic of a Subset of Pediatric Malignant Astrocytomas. *Cancer Res.*, 70, 512–519.
- [19]: Stéphane Dalle., Tanguy Martin-Denavit., Luc Thomas., 2006. Hypervariabilité Génotypique des mélanomes Un défi thérapeutique. *MEDECINE/SCIENCES.*, 22 , 178–82.
- [20]: Melissa Ann Wilson., and Katherine., L. Nathanson., 2012. Molecular Testing in Melanoma. *The Cancer Journal.*, 18, 2.
- [21]: Scott E., Woodman., 2012. Metastatic Uveal Melanoma. Biology and Emerging Treatments. *The Cancer Journal.*, 18, 234–238
- [22]: Yarden Y, Kuang WJ, Yang–Feng T, et al. Human proto–oncogene c–kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987;6:3341Y3351.
- [23]: Woodman SE, Davies MA. Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:568Y574.
- [24]: Ronnstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c–Kit. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2535Y2548.
- [25]: Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011;305:2327Y2334.
- [26]: Nischikawa S., Kusakabe M. , Yoshinaga K. , Ogawa M. , Hayashi S., Kunisada T., Era T. , (1991): Two distinct waves of C–Kit dependency during melanocyte development. *EMBO J.* 10, 2111–2118

- [27]: Scott G. Ewing., Ryan D., And Abboud. C. (1994). Stem Cell factor regulates. Human melanocytes– matrix interaction. Pigment cell Res. 7, 44–51
- [28]: chabot B.,Stephenson D.A,chapmanVM.,BesmerP.andBernsteinA(1988).The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. Nature 335,88–89
- [29]: WitteO.N(19990).Steel locus definesnew multipotent growth factor.Cell.63,5–6.Spritz R.A.,GiebelL.B. and Holmes S. A. (1992). Dominant negative and loss of function mutations of the c-kit (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. Am. J . Hum. Genet. 50, 261–269 .
- [30]. Mamot C, Rochlitz C. Targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)–a new therapeutic option in oncology ? swiss Med Wkly 2006 ; 136:4–12.
- [31] . Kitamura Y. and Hirotaka S. (2004). Kit as human oncogenic tyrosine kinase. Cell. Mol. Life Sci. 61, 2924–2931.
- [32] . Went P.T. Dirnhofer S. Bendi M. Mirlacher M. Schraml P. Mangialaio S. Dimitrijevic S. Kononen J. Clin. Oncol. 22,4514–4522.
- [33]. Lassam N . and Bickford S. (1992). Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. Oncogene 7, 51–56.
- [34]. Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, et al. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. Nature. 1988;335:88Y89.

- [35]. Cable J, Jackson IJ, Steel KP. Mutations at the W locus affect survival of neural crestYderived melanocytes in the mouse. *Mech Dev.* 1995; 50:139Y150.
- [36]. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. Enforced c-KIT expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factorYinduced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. *Oncogene.* 1996;13:2339Y2347.
- [37]. Natali PG, Nicotra MR, Winkler AB, et al. Progression of human cutaneous melanoma is associated with loss of expression of c-kit protooncogene receptor. *Int J Cancer.* 1992;52:197Y201.
- [38]. Montone KT, van Belle P, Elenitsas R, et al. Proto-oncogene c-kit expression in malignant melanoma: protein loss with tumor progression. *Mod Pathol.* 1997;10:939Y944.
- [39]. Lassam N, Bickford S. Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. *Oncogene.* 1992;7:51Y56.
- [40]. Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. *J Cutan Pathol.* 2003; 30:539Y547.
- [41]. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001;61:8118Y8121.
- [42]. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000; 156:791Y795.
- [43]. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood.* 2000;96:925Y932.

- [44]. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347:472Y480.
- [45]. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, et al. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res*. 1998;58:2170Y2175.
- [46]. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4340Y4346.
- [47]. Lassam N . and Bickford S. (1992). Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. *Oncogene* 7, 51–56.
- [48]. Davies H., Bignell G.R. Cox C. ,Stephens P., Edkins S., Clegg S. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949–954.
- [49]. Keiran S. M. Smalley, Vernon K. Sondak and Jeffrey S. Weber. C-KIT signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas; *Histol Histopathol* (2009) 24: 643–650
- [50] Routier E., Benard J., Lacroix L., Tomasic G., Mateus C., Robert C. Mutations de KIT et de PDGFR dans les mélanomes acrolentigineux, muqueux, Dubreuilh et sans primitif retrouvé : série de 100 patients *Ann Dermatol Venereol* 2010 ; 137 : A70–A71
- [51]. Mémoire de fin de spécialité à propos de mélanome des fosses nasales : A propos de 14 cas, aspects histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. 09/2011.
- [52]. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian BC Somatic activation of KIT in in distinct subtypes of melanoma *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4340–4346
[cross-ref]

- [53]. Bauer J., Bastian B.C. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool *Dermatol Ther* 2006 ; 19 : 40–49 [cross-ref]
- [54]. Carlson J.A., Ross J.S., Slominski A.J., Linette G., Mysliborski J., Hill J et al. Molecular diagnostics in melanoma *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 52 : 743–775 [inter-ref]
- [55]. Kuan CT. Wikstrand CJ. Bigner DD. EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy. *Endocr relat cancer* 2001. 8;83–96.
- [56] Arnold D, Peinert S. Voigt W, Schmol HJ. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors : present and future role in gastrointestinal cancer treatment: A review *oncologist* 2006: 11: 602–11.
- [57] Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinusoidal tract and nasopharyngeal melanoma: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 594–611.
- [58]. Mamot C, Rochlitz C. Targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR)–a new therapeutic option in oncology ? *swiss Med Wkly* 2006 ; 136:4–12.
- [59]. Schinozaki M, Fujimoto A, Morton DL, Hoon DS. Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1753–7
- [60]. Z.Rakosy, L.Vizkeleti, S.Ecsedi, Z.Voko et al. EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. *Int. J. cancer* : 121,1729–1737(2007)
- [61] Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, et al. Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol* 1996; 149:883–93.

- [62] Chaudru V., Chompret A., Bressac-de Paillerets B., Spatz A., Avril M.F., Demenais F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families J. Natl. Cancer Inst. 2004 ; 96 : 785–795 [cross-ref]
- [63] Auroy S., Avril M.F., Chompret A., Pham D., Goldstein A.M., Bianchi-Scarra G., et al. French Hereditary Melanoma Study Group. Sporadic multiple primary melanoma cases: CDKN2A germline mutations with a founder effect Genes Chromosomes Cancer 2001 ; 32 : 195–202 [cross-ref]
- [64] Kennedy C, ter Hurne, J, Berkhout M et al. Melanocortin 1 Receptor MC1R gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. J Invest Dermatol 2001; 117: 294–300.
- [64] Tomescu D., Kavanagh G., Ha T., Campbell H., Melton D.W. Nucleotide excision repair gene XPD polymorphisms and genetic predisposition to melanoma Carcinogenesis 2001 ; 22 : 403–408 [cross-ref]
- [65] Delmas V., Beermann F., Martinozzi S., Carreira S., Ackermann J., Kumasaka M. , et al. Beta-catenin induces immortalization of melanocytes by suppressing p16INK4a expression and cooperates with N-Ras in melanoma development Genes Dev 2007 ; 21 : 2923–2935 [cross-ref]
- [66] Shah KV, Chien AJ, Yee C, Moon RT. CTLA-4 is a direct target of Wnt/beta-Catenin signaling and is expressed in human melanoma tumors. J Invest Dermatol 2008 (in press).
- [67] Stretch JR, Gatter KC, Ralfkiaer E, Lane DP, Harris AL. Expression of mutant p53 in melanoma. Cancer Res 1991; 51: 5976–9.

- [68] Soengas MS, Capodieci P, Polsky D, et al. Inactivation of the apoptosis effectorAPAF 1 in malignant melanoma. *Nature* 2001; 409: 207–11
- [69] Guldberg P, Thor Straten P, Birck A, Ahrenkiel V, Kirkin AF, Zeuthen J. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. *Cancer Res* 1997; 57: 3660–3.
- [70] Schneider S, Krämer H. Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(6):639–48.
- [71] Serraino D, Frattino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. *Oncol Rev* 1998 ; 5 : 905–9.
- [72] Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131–149.
- [73] Bennouna Biaz F, Ait-Ourhrouil M, habib-Dine, Lakhdar H, El Guedari B, Souadka A et al. Le mélanome au Maroc. *Nouv Dermatol* 1998; 17:56–59
- [74] A. Romli. Le mélanome: etude à propos de dix cas et revue de la literature [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V, 2005
A Case Series and Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2007;33:1–10

- [75] Registre de cancer de CHU de Fès.
- [76] C. Gaudy-Marqueste, S. Monestier, J.-J. Grob. Mélanome. Encyclopédie médicochirurgicale 2007. 98-595-A-10
- [77] Fervers B, Négrier S, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF et al. Edition John Libbey Eurotext ;FNCLCC, Mélanome cutané. 6SOR 1998.
- [78] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005;41(1):28-44.
- [79] Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2004;113(7):1968-74.
- [80] Becher OJ, Souweidane M, Lavi E, Kramer K, Lis E, Marghoob AA, Khakoo Y. Large congenital melanotic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. Pediatr Dermatol. 2009 Jan-Feb;26(1):79-82
- [81] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005;41(14):2040-59.
- [82] Newton Bishop JA, Bishop DT. The genetics of susceptibility to cutaneous melanoma. Drugs Today 2005;41(3):193-203.
- [83] Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Melanoma in Xeroderma pigmentosum: 12 cases. Ann Dermatol Vénéréol 2001;128(4):503-6.

- [84] Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Picconi O., Boyle P., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure Eur. J. Cancer 2005 ; 41 : 45–60 [cross-ref]
- [85] Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Zanetti R., Masini C., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors Eur. J. Cancer 2005 ; 41 : 2040–2059 [cross-ref]
- [86] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J
- [87] A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savle´, B. Balme and L. Thomas. Acrallentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 157, pp311–318
- [88] P.KASKEL, P.KIND, S.SANDER, R.U.PETER AND G.KRAÈ HN Trauma and melanoma formation: a true association? British Journal of Dermatology 2000; 143: 749±753
- [89] C.KUCHELMEISTER, G.SCHAUMBURG-LEVER AND C.GARBE. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. British Journal of Dermatology 2000; 143: 275±280.
- [90] Haute Autorité de santé – Service évaluation médico-économique et santé publique Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. – Octobre 2006
- [91] Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004 Dec 8;292(22):2771–6.

- [92] L. MAROT, B. WEYNAND. FORMES ANATOMOCLINIQUES :
CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES MÉLANOMES.
Louvain médical. 2007 ; 126, 6 : 201–209
- [93] British Journal of Dermatology 1999; 141: 628–632. Nail melanoma: a
review of the literature with recommendations to improve patient
management C.C.BANFIELD AND R.P.R.DAWBER
- [94] Ross M.I., Stern J. Mucosal melanoma Cutaneous melanoma St Louis:
Quality Medical Publishing (1998). 195–206
- [95] Ruiz–Maldonado R., Orozco–Covarrubias M.L. Malignant melanoma in
children. A review Arch. Dermatol. 1997 ; 133 : 363–371
- [96] Service de dermatologie, Hôpital Sainte–Marguerite, 270, boulevard de
Sainte–Marguerite, 13009 Marseille, France. 2011
- [97] C. Gaudy–Marqueste, S. Monestier, J.–J. Grob. Mélanome. EMC –
Dermatologie 2007:1–14 [Article 98–595–A–10].
- [98] R.–P. BRAUN, H. RABINOVITZ, M. OLIVIERO, A.–W. KOPF, J.–H. SAURAT ,
L.THOMA S.Dermatoscopie des lésions pigmentées. Ann Dermatol
Venereol
.2002;129:187–202
- [99] Lipsker D, CribierB. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Ann
Dermatol Venereol 2003;130: 140–145
- [100] A. Lavie, C. Desouches, D. Casanova, J. Bardot, J.–J. Grob,
R. Legré, G. Magalon. Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du
mélanome
- [101] Fouchardiere A. Melanoma. Académie internationale de pathologie
(division française) 2004
- [102] Photos de service d'anatomopathologie de Fès

- [103] Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8–21
- [104] Négrier S, Fervers B, Bailly Christiane. A propos de recommandations sur la prise en charge de patients atteints de mélanome. Presse Med 2000 ; 29 : 1295–1298.
- [105] British Association of Dermatologists, U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. British Journal of Dermatology 2002, 146, 7–17
- [106] Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. Clin Dermatol. 2009 Jan–Feb;27(1):53–74.
- [107] Anna Batistatou, Martin G. Cook, Daniela Massi. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. Virchows Arch (2009) 454:505–511
- [108] Iris Zalaudek, Gerardo Ferrara, Giuseppe Argenziano, Vincenzo Ruocco, H. Peter Soyer. Diagnosis and Treatment of Cutaneous Melanoma: A Practical Guide. Dermatology for clinicians. 2003, January . 20–33
- [109] Roy King, Robert N, Paul B Googe and Martin C Mihm. Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. Modern Pathology (2005) 18, 1397–1401
- [110] Bruce R Smoller. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. Modern Pathology (2006) 19, S34–S40
- [111] Ivan R Bristow and Katharine Acland. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature. Journal of Foot and Ankle Research 2008, 1:11.

- [112] Iris Zalaudek, Gerardo Ferrara, Giuseppe Argenziano, Vincenzo Ruocco, H. Peter Soyer. Diagnosis and Treatment of Cutaneous Melanoma: A Practical Guide. Dermatology for clinicians. 2003, January . 20–33
- [113] Documents de pathologie humaine du service d'anatomie pathologique du CFB de Caen.**Performed by Arnaud Legrand 2009.**
- [114] Nakhleh RE, Wick MR, Rocamora A, Swanson PE, Dehner LP. Morphologic diversity in malignant melanomas. Am J Clin Pathol 1990 ; 93(6):731–740.
- [115] Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. Mod Pathol 2006 ; 19 Suppl 2:S41–S70.
- [116] Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma.
- [117] Di-cesare MP, Anlunes A, Truchetet F. Mélanome Encycl Med chir. Dermatologie. 98–595–A–10. 200 :15p
- [118] Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Standards Options Recommandations; SFD; FNCLCC; Institut National du Cancer; Ligue Nationale contre le cancer; FHF; Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU; Fédération Française de Cancérologie. Recommandations 2005 pour la Pratique Clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006 ; 93(4):371– 84.
- [119] <http://www.oncopaca.org/fr/professionnels/referentiels/id-22-prise-encharge-des-patients-adultes-atteints-d-un-melanome-cutane>
- [120] Koskivuo IO, Seppänen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. ActaOncol.2007;46(5):685–90

- [121] Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, Halac M, Durak G, Sager S, Sahin E. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. J Int Med Res.2007 Jul-Aug;35(4):547-53.
- [122] Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. Cancer. 2008;112(8):1795-1804.
- [123] Phyllis A. Gimotty, David E. Elder, Douglas L. Fraker, Jeffrey Botbyl, Kimberly Sellers, Rosalie Elenitsas, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. J Clin Oncol 2007 ; 25:1129-1134.
- [124] Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R et al. Pronostic factors in primary cutaneous melanoma. Surg Clin N Am 2003; 83: 61-75.
- [125] Schmidt CR, Panageas KS, Coit DG, Patel A, Brady MS. An increased number of sentinel lymph nodes is associated with advanced Breslow depth and lymphovascular invasion in patients with primary melanoma. Ann Surg Oncol. 2009 Apr;16(4):948-52. Epub 2009 Feb 5
- [126] Willi JP, Matter M, Buchegger F, Antonescu C, Guggisberg D, Cerottini JP et al. Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma.2007;46(6):244-51.
- [127] Wagner JD.A role for FDG-PET in the surgical management of stage IV melanoma. 2004; 18/721-22;

- [128] Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe Claus. 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. J Clin Oncol. 2004; 22 : 4376–4383
- [129] Balch CM, soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 2004; 54:131–149.
- [130] Serraino D, Fratino L, Walter G, Campisi P, Pietroparlo M, Trimarco G et al. Epidemiological aspect cutaneous malignant melanoma. Oncol Rev 1998 ; 5 : 905–9.
- [131] A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savle´, B. Balme and L. Thomas. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. British Journal of Dermatology 2007 157, pp311–318
- [132] Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al.: The CASH (color,architecture, symmetry,and homogeneity) algorithm for dermoscopy.J Am Acad Dermatol. 2007; 56:45–52.
- [133] Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., Cascinelli N., et al. Prognostic factors analysis of 17, 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 3622–3634
- [134] Balch CM, Soong S et al. Long term results of multi–institutional for intermediate thickness melanoma (1mm to 4mm). Intergroup melanoma, Surgical trial. Ann Surg Oncol 2000; 7: 87–97.
- [135] Phyllis A. Gimotty, David E. Elder, Douglas L. Fraker, Jeffrey Botbyl, Kimberly Sellers, Rosalie Elenitsas, et al. Identification of High–Risk

- Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:1129–1134.
- [136] Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Polsky D, Mazumdar M, Osman I. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):869–79.
- [137] Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol*. 2009 Jan–Feb;27(1):53–74.
- [138] Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8–21
- [139] Raymond L. Barnhill, Jason Katzen, Alain Spatz, Judith Fine and Marianne Berwick. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 268–273
- [140] Darryl A. Oble, Robert Loewe, Ping Yu and Martin C. Mihm Jr.
Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma . *Cancer Immunity* 2009 Vol. 9, p. 3–23
- [141] van Houdt IS, Sluijter BJ, Moesbergen LM, Vos WM, de Gruijl TD, Molenkamp BGet al. Favorable outcome in clinically stage II melanoma patients is associated with the presence of activated tumor infiltrating T lymphocytes and preserved MHC class I antigen expression. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1;123(3):609–15.
- [142] Troy F. Kimsey, T. Cohen, A. Patel, K. J. Busam, and M. S. Brady
Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1176–1183

- [143] G. Topar, K. Eisendle, B. Zelger and P. Fritsch . Sentinel lymph node status in melanoma: a valuable prognostic factor? *British Journal of Dermatology* 2006 154, pp1080–1087
- [144] Kim C J, Reington S, Balch CM. The new melanoma staging System. *Cancer Control*. 2002; 9 (1): Discussion 602–604.
- [145] Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG et al. An evidence based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131–149.
- [146] Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AM LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomized trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer*. 2009
- [147] Ahmad A. Tarhini, Joseph Stuckert, Sandra Lee, Cindy Sander, and John M. Kirkwood. Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High–Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009 27:38–44.
- [148] Serum amyloid A as a prognostic marker in melanoma identified by proteomic profiling. Findeisen P, Zapatka M, Peccerella T, Matzk H, Neumaier M, Schadendorf D, Ugurel S. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2199–208. Epub 2009 Mar 23.
- [149] Allison R Larson, Eliz Konat and Rhoda M Alani. Melanoma biomarkers: current status and vision for the future. *Nature clinical practice–oncologie*. FEBRUARY 2009 vol 6 no 2
- [150] C. Gaudy–Marqueste, S. Monestier, J.–J. Grob. Mélanome. *EMC – Dermatologie* 2007:1–14 [Article 98–595–A–10].

- [151] Negrier S., Saiag P., Guillot B., Verola O., Avril M.F., Bailly C., et al. Clinical practice guideline: 2005 update of recommendations for the management of patients with cutaneous melanoma without distant metastases Bull. Cancer 2006 ; 93 : 371–384
- [152] Bub J.L., Berg D., Slee A., Odland P.B. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up Arch. Dermatol. 2004 ; 140 : 552–558 [cross-ref]
- [153] Kenady D.E., Brown B.W., McBride C.M. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates Surgery 1982 ; 92 : 615–618
- [154] Vuylsteke R.J., van Leeuwen P.A., Statius Muller M.G., Gietema H.A., Kragt D.R., Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results J. Clin. Oncol. 2003 ; 21 : 1057–1065 [cross-ref]
- [155] Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P., Delaunay M., Cupissol D., Guillot B., et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma Lancet 1998 ; 351 : 1905–1910 [cross-ref]
- [156] Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 7–17

- [157] Gaudy-Marqueste C., Regis J.M., Muracciole X., Laurans R., Richard M.A., Bonerandi J.J., et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006 ; 65 : 809–816 [cross-ref]
- [158] Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? Eur. J. Cancer 2004 ; 40 : 1825–1836 [cross-ref]
- [159] Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S., et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 158–166
- [160] N°42 – Tome 7 – octobre 2010 – Réflexions en Médecine Oncologique
Christine Mateu et Caroline Robert Service de Dermatologie. Institut Gustave Roussy
- [161] Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nat Med. 2004;10(9):909–15.
- [162] Danson S., Lorigan P. Improving outcomes in advanced malignant melanoma: update on systemic therapy Drug 2005 ; 65 : 733–743 [cross-ref]
- [163]. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et coll. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155–64.

- [164] BreunisWB, Tarazona-Santos E, Chen R, et coll. Influence of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) common polymorphisms on outcome in treatment of melanoma patients with CTLA-4 blockade. *J Immunother* 2008;31:586–90.
- [165]. BouwhuisMG, Suci S, Testori A, et coll. Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon Alfa-2b versus observation: prognostic significance of autoantibodies--EORTC 18991. *J Clin Oncol* 2010;28:2460–6.
- [166]. KeilholzU, Stoter G, Punt CJ, et coll. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S22–28.
- [167].. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol* 2009;21:233–40.
- [168].. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et coll. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155–63.
- [169]. Tap WD, Gong KW, Dering J, et al. Pharmacodynamic characterization of the efficacy signals due to selective BRAF inhibition with PLX4032 in malignant melanoma. *Neoplasia*. 2010;12:637Y649.
- [170].. Ragini Kudchadkar, MD,* Kim H.T. Paraiso, MS, bp and Keiran S.M. Smalley, PhD* bp The Cancer Journal & Volume 18, Number 2, March/April 2012 Targeting BRAF in Melanoma Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins.

- [171]..Xing F, Persaud Y, Pratilas CA, et al. Concurrent loss of the PTEN and RB1 tumor suppressors attenuates RAF dependence in melanomas harboring (V600E)BRAF. *Oncogene*. 2012;31:446Y457.
- [172].Terheyden P,Houben R,Pajouh P et coll.Response to imatinibmesylate depends on the presence of theV559A–mutated KIT oncogene. *J Invest Dermatol* 2010;130:314–6.
- [173].Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open–label, single–arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c–Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29:2904Y2909.
- [174]..Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327Y2334. Michael A. Postow, MD and Richard D. Carvajal, MDThe Cancer Journal & Volume 18, Number 2, March/April 2012 www.journalppo.com
- [175].Adjei AA, Cohen RB, FranklinWet coll. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small–moleculemitogen–activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY–142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139–46.
- [176].Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN–AKT3 signaling cascade as a therapeutic target inmelanoma. *Pigment CellMelanoma Res* 2009;22:400–19.
- [177]. BusamKJ, BerwickM, Blessing K, et coll. Tumor vascularity is not a prognostic factor formalignant melanoma of the skin. *AmJ Pathol* 1995;147:1049–56.
- [178]. Neitzel LT,Neitzel CD,Magee KL, et coll. Angiogenesis correlates with metastasis inmelanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;6:70–4.

- [179].O'Day S, Gonzalez R, Lawson D et coll. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5452–8
- [180] Wolff T, Tai E, Miller T. *Ann Intern Med*. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.. 2009 Feb 3;150(3):194–8. Review
- [181] Aitken JF, Youl PH, Janda M, Lowe JB, Ring IT, Elwood M. Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. *Int J Cancer* 2006;118(4):1010–6.
- [182] Bakija-Konsuo A, Mulić R. Educating people about importance of photoprotection: results of campaign on the islands in Dubrovnik area. *Coll Antropol*. 2008 Oct;32 Suppl 2:189–93
- [183] Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Aitken JF. Do centralised skin screening clinics increase participation in melanoma screening (Australia)? *Cancer Causes Control* 2006;17(2):161–8.
- [184] Stracci F. Cancer screenings, diagnostic technology evolution, and cancer control. *Methods Mol Biol*. 2009;471:107–36.
- [185] Bataille V, de Vries E. Melanoma Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ*. 2008 Nov 20;337:a2249.
- [186] Photos de service de dermatologie de CHU de Fès.