



MELANOME METASTATIQUE :

**Profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif à
travers une série de 40 cas**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ELHARROUNI ALAOUI Aicha

Née le 30/08/1989

Pour l'Obtention du Diplôme de Spécialité en Médecine

Option : Dermatologie

Sous la Direction de Professeur : Mernissi Fatima Zahra

Session Juillet 2020

PLAN

INTRODUCTION	8
OBJECTIF	11
I- <u>Objectif principal</u> :	12
II- <u>Objectifs secondaires</u> :	12
MATERIEL ET METHODES	13
I- <u>Type d'étude</u> :	14
II- <u>Lieu de l'étude</u> :	14
III- <u>Date de l'étude</u> :	14
IV- <u>Critères d'inclusion</u> :	14
V- <u>Critères d'exclusion</u> :	14
VI- <u>Recueil des données</u> :	14
VII- <u>Saisie des données</u> :	15
VIII- <u>Analyse statistique</u> :	15
IX- <u>Considérations éthiques</u> :	16
RESULTATS	17
I- <u>Etude descriptive</u> :	18
1- <u>Données Epidémiologiques</u> :	18
1.1- <u>Age</u> :	18
1.2- <u>Sexe</u> :	19
1.3- <u>La répartition selon L'habitat</u> :	20
1.4- <u>La répartition selon le phototype</u> :	21
1.5- <u>La répartition selon les facteurs de risque</u> :	22
2- <u>DONNEES CLINIQUES</u> :	23
2.1- <u>Le délai de consultation</u> :	23
2.2- <u>Motif de consultation</u> :	23
2.3- <u>Le siège</u> :	27
3- <u>DONNEES histologiques</u> :	31
3.1- <u>Les formes anatomo-cliniques</u> :	31

3.2- <u>Les facteurs histo-pronostics</u> :	36
4- <u>Bilan d'extension et classification</u> :	37
4.1- <u>Bilan d'extension</u> :	37
5- <u>Traitement</u> :	41
5.1- <u>Le traitement chirurgical</u> :	41
5.2- <u>La radiothérapie</u> :	42
5.3- <u>Traitement systémique</u> :	43
6- <u>Surveillance</u> :	45
7- <u>Survie globale</u> :	46
II- <u>Etude analytique</u> :	48
DISCUSSION	52
I- <u>Incidence</u> :	53
II- <u>Facteurs de risque</u> :	54
III- <u>physiopathologie</u> :	56
IV- <u>Données clinique</u> :	59
V- <u>Forme anatomo-clinique</u> :	60
VI- <u>Données histologiques</u> :	62
VII- <u>Bilan d'extension et classification</u> :	65
VIII- <u>La prise en charge</u> :	68
IX- <u>La survie globale</u> :	74
X- <u>Conclusions selon l'étude analytique</u> :	75
XI- <u>Conclusion et recommandations</u> :	76
XII- <u>Limite de l'étude</u> :	78
XIII- <u>Perspectives</u> :	79
Résumé	80
BIBLIOGRAPHIE	86

La liste des abréviations :

SSM : Mélanome à extension superficielle

XP : Xeroderma pigmentosum

CBC : Carcinome basocellulaire

CSC : Carcinome spinocellaire

UVA : Ultraviolets A

FDR : Facteur de risque

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ADP : Adénopathie

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

DTIC : Dacarbazine

SG : Survie globale

GS : Ganglion sentinelle

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 3 : Répartition des patients selon l'habitat.

Figure 4 : Répartition des patients selon le phototype.

Figure 5 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

Figure 6 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

Figure 7 : Répartition selon le siège.

Figure 8 : Mélanome cutané à localisation acrale.

Figure 9 : Mélanome cutané à localisation céphalique

Figure 10 : Mélanome cutané métastatique localisé au niveau de la cuisse.

Figure 11 : Mélanome inguinal dont le primitif inconnu.

Figure 12 : mélanome métastatique localisé au niveau du tronc.

Figure 13 : Répartition des différentes formes cliniques du mélanome.

Figure 14 : Aspect clinique et dermoscopique d'un mélanome acrolentigineux plantaire.

Figure 15 : Image clinique et dermoscopique d'un mélanome nodulaire unguéal.

Figure 16 : Image clinique et dermoscopique d'un mélanome Dubreuilh du visage.

Figure 17 : Image clinique et dermoscopique du mélanome superficiel extensif SSM.

Figure 18 : Image clinique et dermoscopique du mélanome achromique.

Figure 19 : Répartition selon l'indice de Breslow.

Figure 20 : Répartition selon le niveau de Clark.

Figure 21 : Répartition de l'échantillon selon l'ulcération, la régression, l'engainement périnerveux et l'extension vasculaire.

Figure 22 : Résultats du bilan d'extension clinique.

Figure 23 : Résultats du bilan para-clinique (Echographie des aires ganglionnaires).

Figure 24 : Résultats du bilan para-clinique(CCTAP).

Figure 25 : Les différents stades selon l'AJCC 8ème édition.

Figure 26 : Modalité de l'exérèse chirurgicale.

Figure 27 : Indications du curage ganglionnaire au sein de notre échantillon.

Figure 28 : Indications de la chimiothérapie au sein de notre échantillon.

Figure 29 : Répartition selon le protocole de chimiothérapie utilisé chez les 20 patients.

Figure 30 : Les modalités de suivi des patients métastatiques.

Figure 31 : La courbe de la survie globale du mélanome métastatique.

Figure 32 : La courbe de la survie globale du mélanome métastatique stade IV par rapport au stade III.

Figure 33 : Processus de développement et de progression du mélanome.

Figure 34: Schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow.

Figure 35 : Schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark.

Figure 36 : Stadification AJCC, 8e édition.

Figure 37: Recommandation de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur marges d'exérèses du mélanome.

Tableau 1:Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase en transit.

Tableau 2:Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase ganglionnaire.

Tableau 3:Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase viscérale.

INTRODUCTION

Le mélanome est l'un des types de cancer les plus agressifs et les plus métastatiques qui provient du mélanocyte, une cellule dendritique localisée surtout dans la couche basale de la peau, mais aussi dans l'œil, la muqueuse des voies respiratoires supérieures, le tractus gastro-intestinal et les ganglions lymphatiques . L'incidence de cette tumeur augmente dans le monde: au cours des 15 dernières années, le nombre de cas de mélanome a pratiquement doublé. Chaque année, il y a environ 100 000 nouveaux cas(1). Bien qu'il représente environ 4% de tous les cas de cancer de la peau, il cause environ 79% des décès liés au cancer de la peau(2)(3)(4). Le mélanome cutané est un cancer agressif capable de métastaser rapidement et largement. Son histoire naturelle est caractérisée par une propagation rapide sur plusieurs sites à travers différents mécanismes dont la prolifération, la néo-vascularisation, l'embolie, l'invasion locale et lymphatique. La propagation systémique peut être directe, lymphatique ou hématogène (5)(6).

Les métastases du mélanome peuvent se produire sous forme de satellites, de ganglions lymphatiques régionaux ou de métastases distantes et peuvent se localiser n'importe où dans le corps, bien que les sites les plus courants soient la peau et les ganglions lymphatiques (42-59%), les poumons (18-36%), le foie (14 - 20%), cerveau (12-20%) et ostéo- squelettiques (11-17%). Jusqu'à 20% des patients développent des métastases, avec une survie médiane après l'apparition de métastases distantes entre six et neuf mois. De ce fait, cette forme clinique a fait l'objet de plusieurs études et recommandations dans la littérature, et ceci suppose la difficulté thérapeutique de ces formes métastatiques de pronostic sombre. Dans notre contexte, le coût élevé du traitement immunologique et biologique constitue un véritable obstacle pour la prise en charge de nos patients. De ce fait, la prévention et le dépistage de la lésion primitive restent les seuls moyens qui

peuvent garantir un traitement curatif du mélanome et prévenir la survenue de métastases.

Par la présente étude, nous allons décrire et analyser les caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives du mélanome cutané métastatique des patients du service de dermatologie de CHU de Fès et proposer des recommandations adaptées à notre contexte visant à prévenir et gérer ces formes de pronostic sombre.

OBJECTIF

I. Objectif principal :

- Décrire Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de mélanome métastatique au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

II. Objectifs secondaires :

- Déterminer les associations suivantes entre :
 - La forme anatomo-clinique et le stade métastatique.
 - Le stade métastatique et la survie globale.
 - La prise en charge et la survie globale.

- Proposer une prise en charge adaptée à notre contexte ainsi que des mesures préventives afin d'améliorer la survie globale.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale rétro-prospective descriptive et analytique.

II. Lieu de l'étude :

Notre étude a été menée au sein de service de dermatologie de CHU Hassan II de Fès.

III. Date de l'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 10 ans, depuis juin 2010 jusqu'à janvier 2020.

IV. Critères d'inclusion :

Les malades hospitalisés pour un mélanome métastatique d'emblé au service de dermatologie.

V. Critères d'exclusion :

Les malades qui ont progressés vers mélanome métastatique au cours du suivi.

Les patients suivis dans d'autres spécialités notamment les services d'oto-rhino-laryngé, de stomatologie, de traumatologie-orthopédie, de chirurgie plastique et d'oncologie.

VI. Recueil des données :

Les dossiers médicaux ont été exploités d'une manière méthodique et pratique grâce à une fiche (**annexe1**) de recueil de données structurée et assez ficelée, ciblant les éléments suivants :

- Un aperçu sur les données générales du patient (âge, sexe, profession...).
- Une analyse de la situation anamnestique (ATCD personnels et familiaux...).

- Des facteurs influençant l'apparition et l'évolution de la maladie (exposition solaire, phototype, naevus préexistant.....).
- Des différents types de mélanome.
- Des spécificités cliniques et para-cliniques.
- Des différents services intervenants dans la prise en charge des différents cancers cutanés.
- L'évolution clinique et para-clinique.

VII. Saisie des données :

La saisie des données recueillies sur les fiches d'exploitation préalablement établies, était réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

VIII. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée au service d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire, à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Dans une première étape, nous avons réalisé des statistiques descriptives :

- Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage.
- Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes \pm Ecart type.

Dans une seconde étape, nous avons réalisé une analyse Univariée :

- Test de Chi² ou de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives.
- Test de student pour les variables quantitatives.

Les Différences sont considérées comme statistiquement significatives si le $p < 0,05$ (seuil de confiance DE 95 %).

IX. Considérations éthiques :

Le consentement oral des patients était obtenu pour tous les cas hospitalisés dans notre formation. Le recueil des données était anonyme et confidentiel. La saisie et la gestion des données étaient également anonymes et confidentielles, seuls les investigateurs de l'étude avaient accès aux questionnaires et aux données informatisées.

RESULTATS

I. Etude descriptive :

Sur une période de 10 ans, un total de 114 patients atteints de mélanome a été recensé lors de notre étude, dont 40 cas répondent aux critères d'inclusion.

1. Données Epidémiologiques :

1.1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 91 ans. Cinquante huit pourcent des patients étaient âgés de plus de 61 ans.

(Figure1)

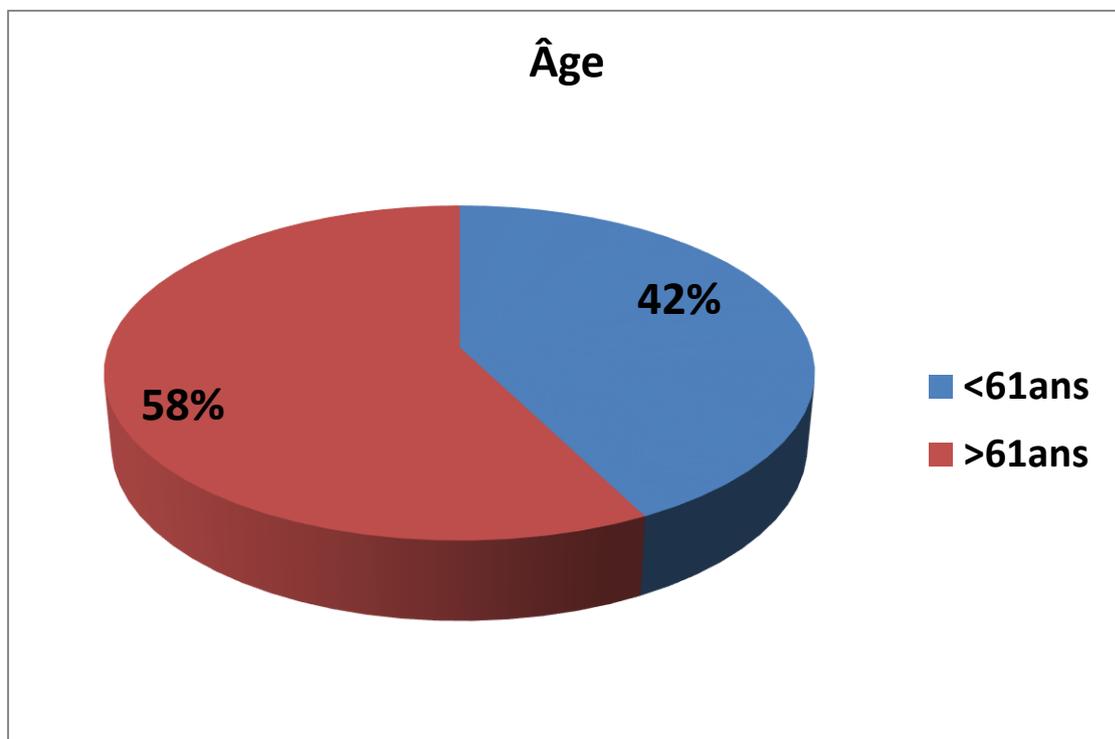


Figure1 : Répartition des patients selon l'âge

1.2. Sexe :

On a objectivé une prédominance masculine dans la population étudiée, avec un sex-ratio M/F de 1.67. (Figure2)

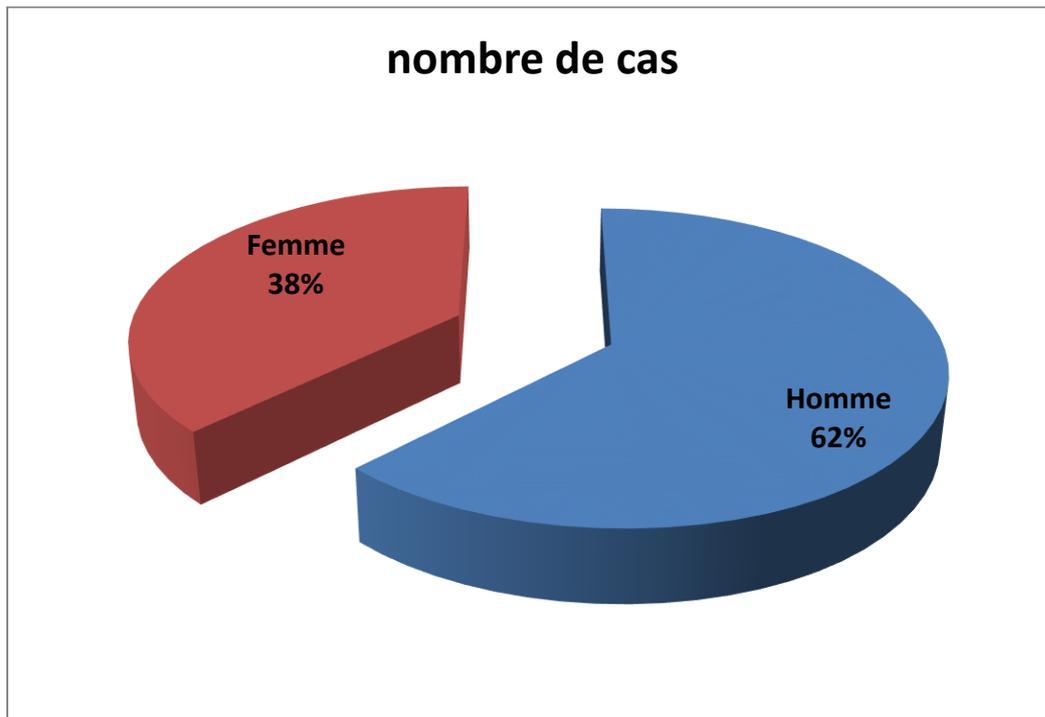


Figure2: Répartition des patients selon le sexe

1.3. La répartition selon l'habitat:

56% des patients inclus dans cette étude habitent en milieu rural, 44% proviennent du milieu urbain. (Figure3)

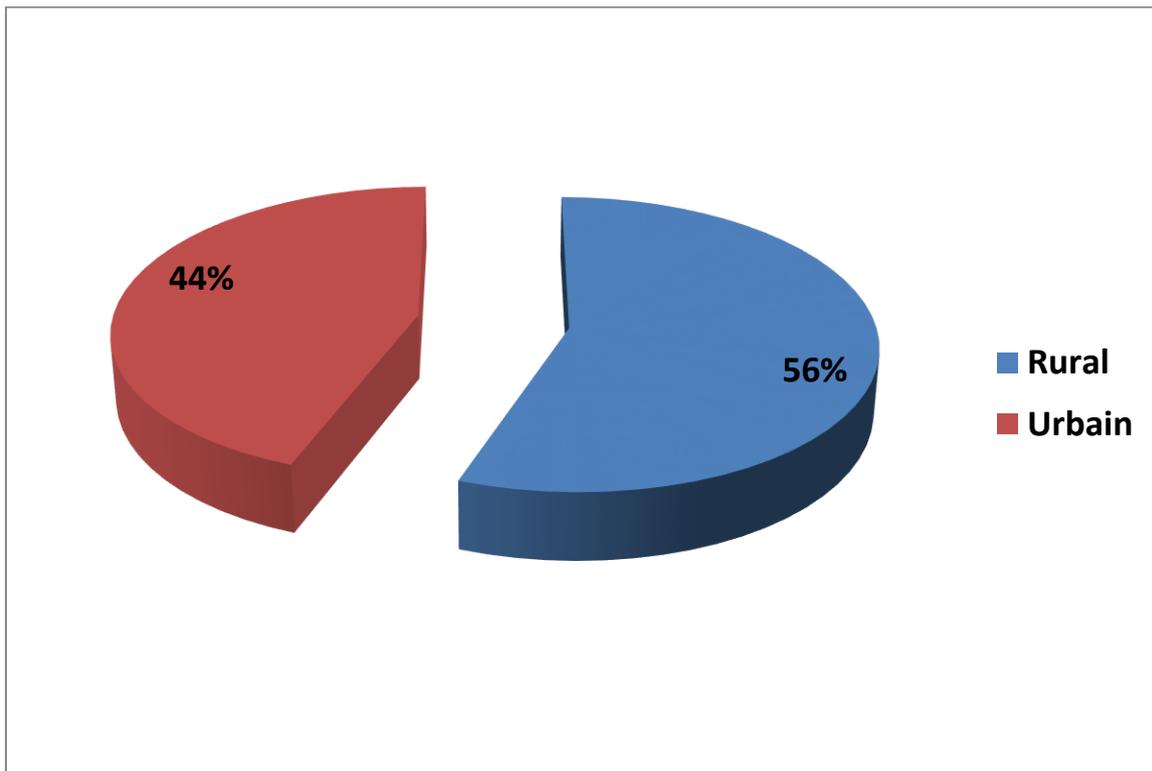


Figure3 : Répartition des patients selon l'habitat.

1.4. La répartition selon le phototype: (Figure 4)

Le phototype IV était le phototype prédominant dans 65.9% des cas, suivi par le phototype III dans 22 % des cas.

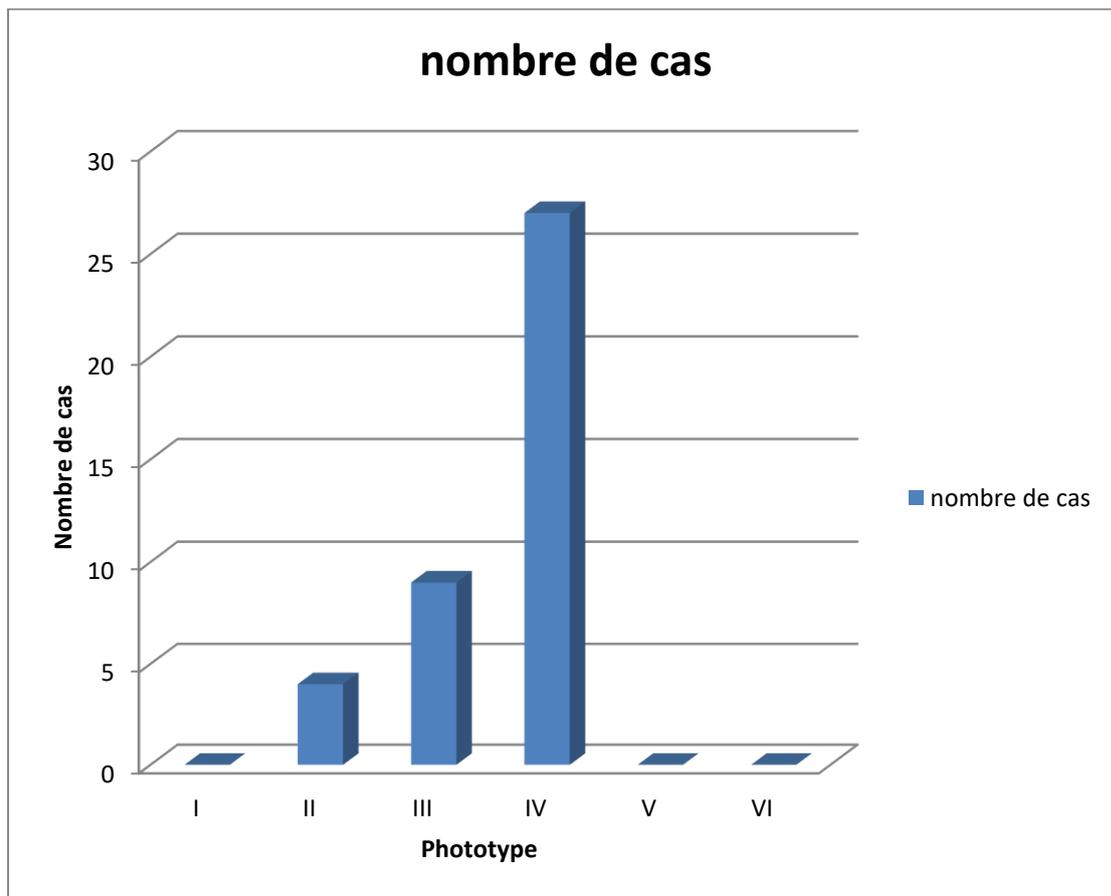


Figure4 : Répartition des patients selon le phototype

1.5. La répartition selon les facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque étaient notés dans notre série ; la notion de microtraumatismes à répétition était retrouvée chez 41.4% des cas, 40.56 % avaient noté une exposition solaire chronique durant leur vie, alors que pour les autres facteurs qui pourraient faire le lit de Mélanome, notamment un naevus préexistant, un xéroderma pigmentosum, n'étaient retrouvés que chez 2 cas pour chacun. A noter qu'aucun de nos malades n'avait un antécédent familial de mélanome.

(Figure5)

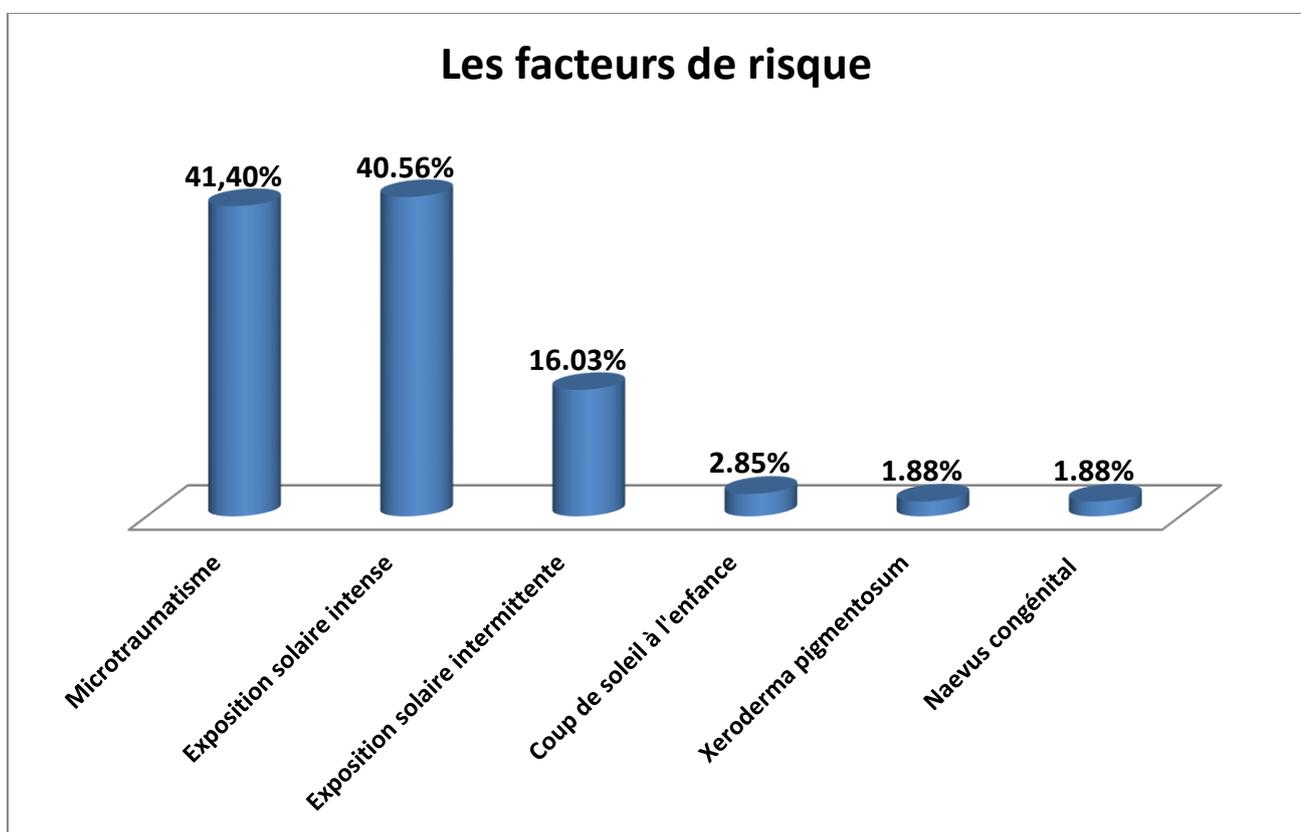


Figure 5: Répartition des patients selon les facteurs de risque.

2. DONNEES CLINIQUES:

2.1. Le délai de consultation:

Le délai moyen de consultation était de 20 mois avec des durées extrêmes allant de 1 mois à 66 mois.

2.2. Motif de consultation :

54% ont consulté après la constatation d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante(UB) ,34% pour une plaque pigmentée, 7% de nos patients se sont présentés pour auto-constatation d'adénopathies, des signes d'appel type de douleurs osseuses à distance de la tumeur et des céphalées n'étaient retrouvés que chez 2 cas pour chacun. (Figure 6) (Cas1-2-3)

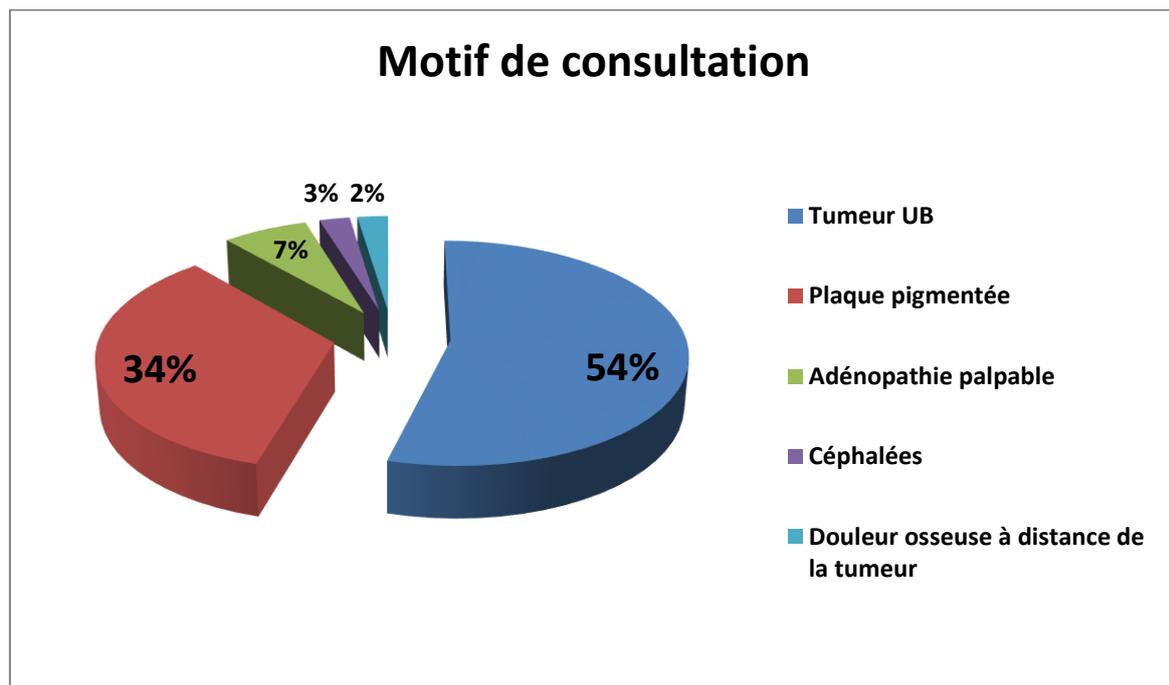


Figure 6 : Répartition des patients selon le motif de consultation



Cas 1 : Une plaque pigmentée au niveau du talon chez un patient de 72 ans ayant comme ATCDs un microtraumatisme à répétition du pied .



Cas 2 : Une tumeur ulcéro-bourgeonnante au niveau de la tête chez un patient de 80 ans ayant comme ATCDs notion d'exposition solaire chronique.



Cas 3 : Un magma d'adénopathies inguinales chez une patiente de 50ans ayant un mélanome acral droit. Noter la réaction vitigilineuse concomittente témoignant de la progression de la maladie.

2.3. Le siège:

La localisation acrale était prédominante dans 22 cas (soit 53.7%). La répartition dans les 18 cas restants était comme suit : l'extrémité céphalique dans 7 cas, les membres dans 3 cas, le dos et tronc dans 3 cas. Dans 5 cas, le primitif était inconnu. (Figure 7-8-9-10-11-12)

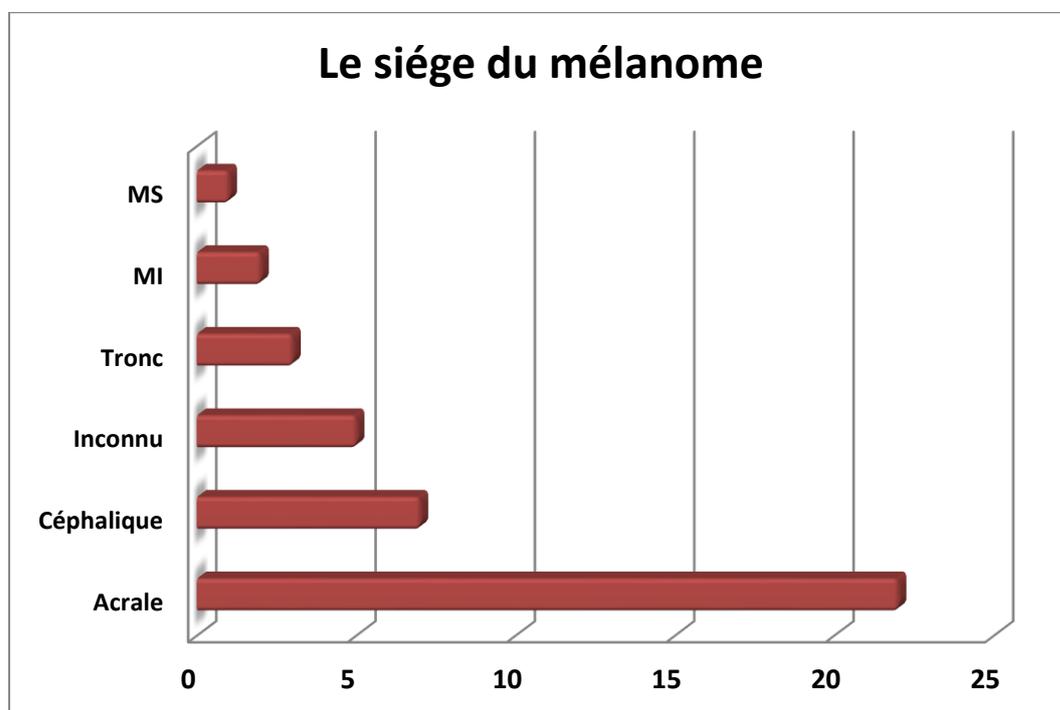


Figure 7 : Répartition selon le siège.



Figure 8 : Mélanome cutané à localisation acrale



Figure 9: Mélanome cutané à localisation céphalique



Figure 10: Mélanome cutané métastatique localisé au niveau de la cuisse



Figure 11 : mélanome inguinal dont le primitif inconnu



Figure 12: mélanome métastatique localisé au niveau du tronc

3. DONNEES histologiques :

3.1. Les formes anatomo-cliniques : (Figure 13-14-15-16-17-18)

Le mélanome nodulaire était le plus fréquent, était retrouvé dans 16 cas (soit 46%), l'acro-lentigineux dans 12 cas (soit 34%), 5 cas étaient un mélanome achromique (soit 14%), le mélanome extensif superficiel (SSM) et le Dubreuilh dans 1 cas chacun.

A noter que chez 5 cas le primitif était inconnu.

La dermoscopie était en faveur du diagnostic dans 88%.

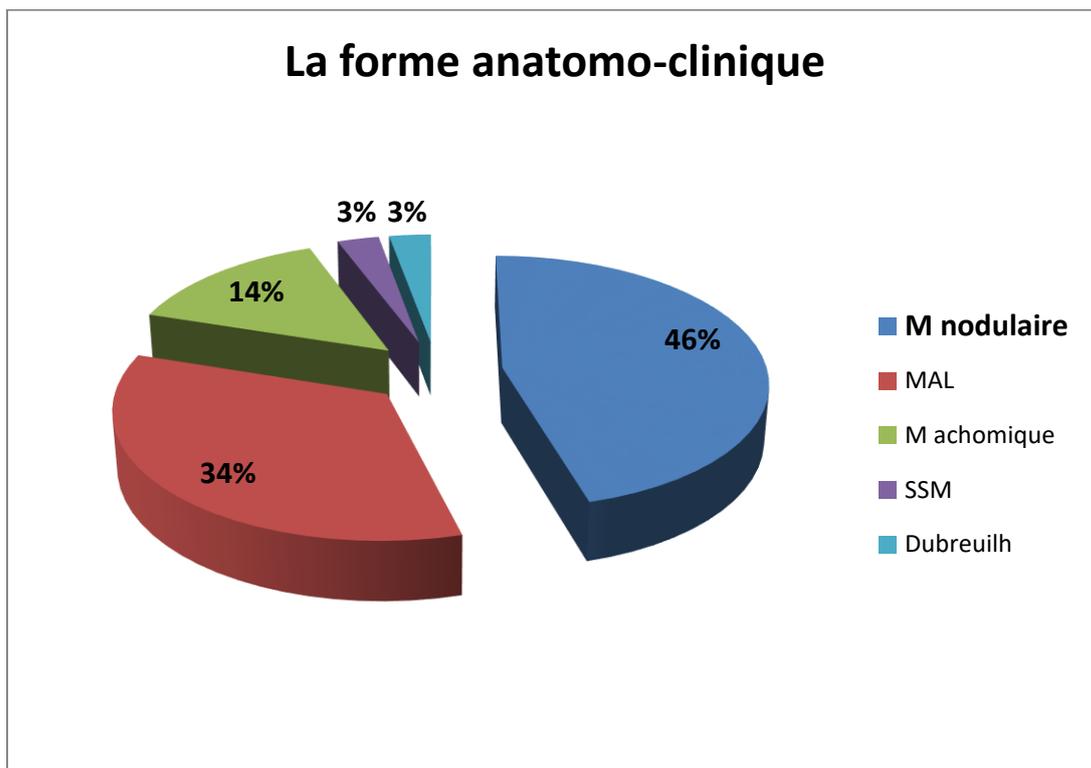


Figure 13: Répartition des différentes formes cliniques du mélanome



Figure 14 : Aspect clinique et dermoscopique d'un mélanome acro-léntigineux plantaire

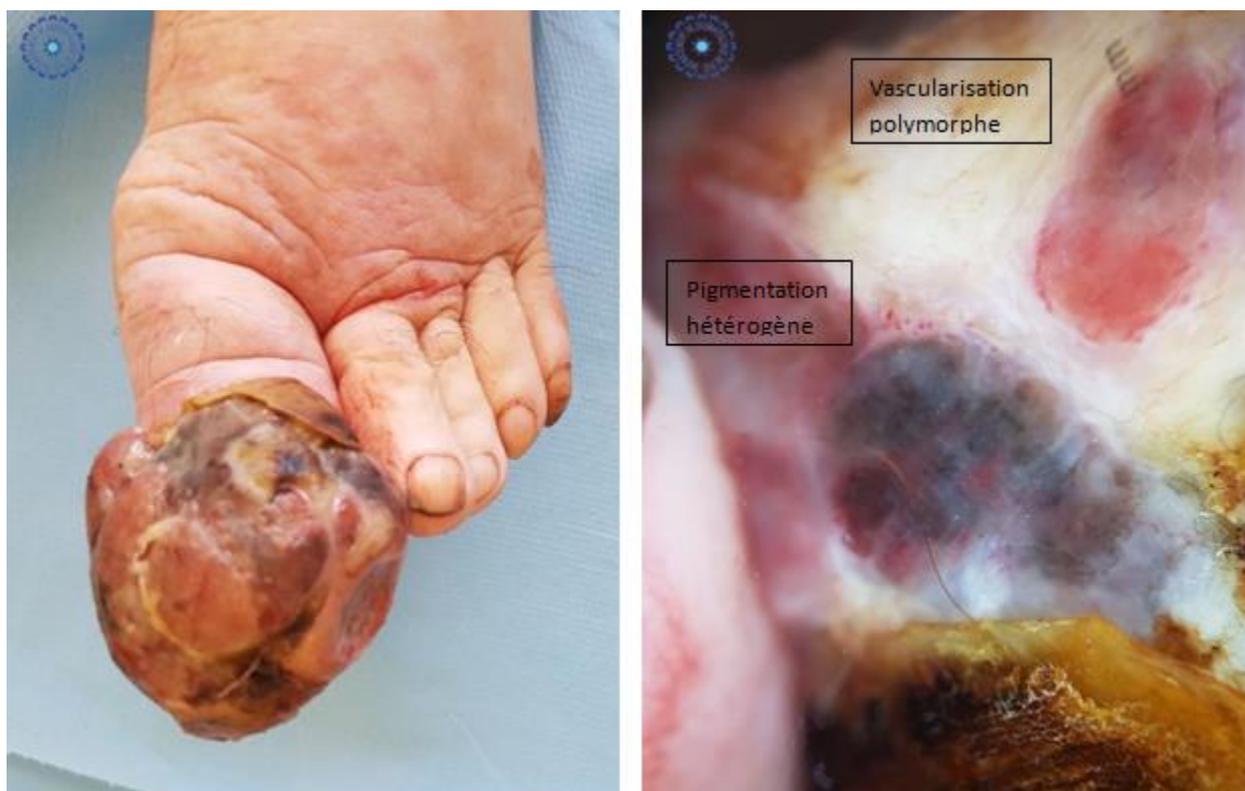


Figure 15 : Image clinique et dermoscopique d'un mélanome nodulaire unguéal

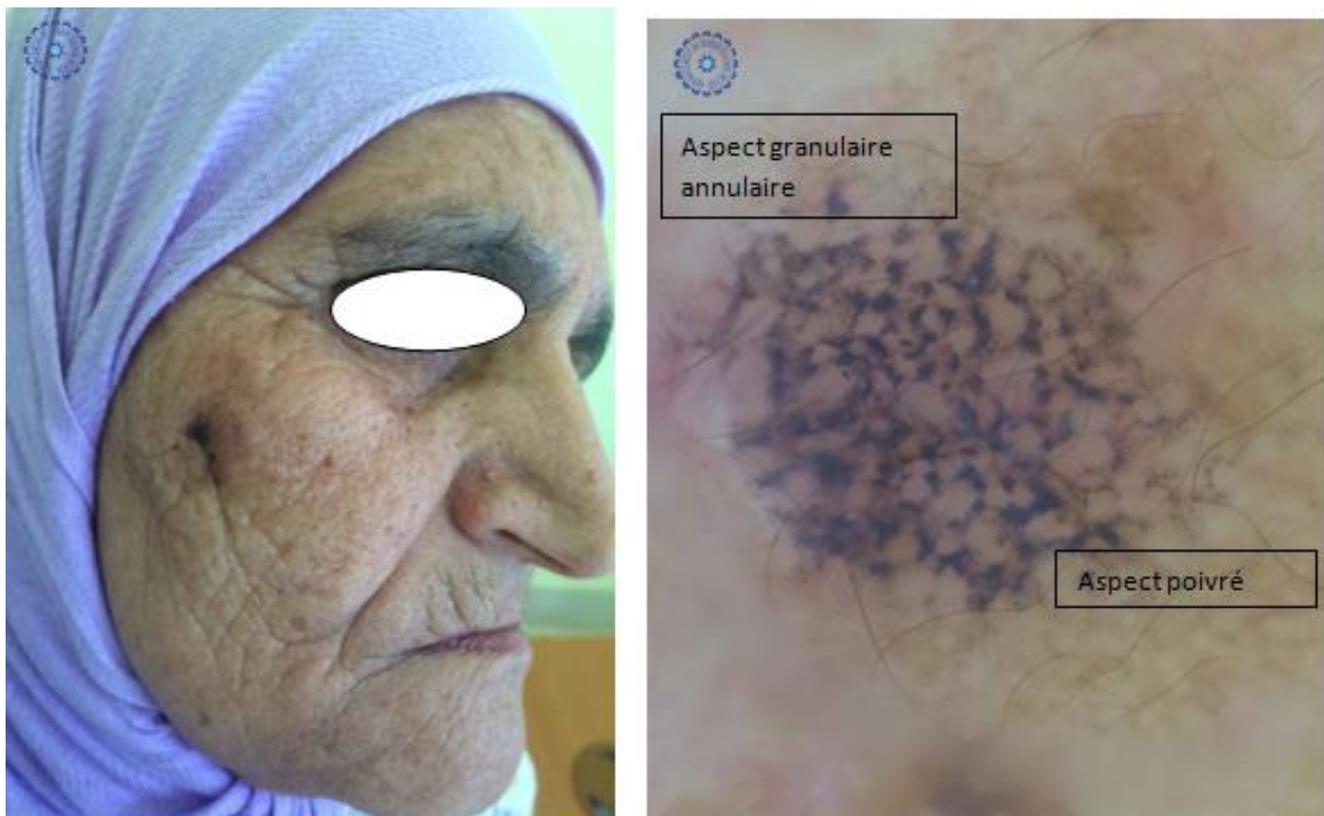


Figure 16 : Image clinique et dermoscopique d'un mélanome Dubreuilh du visage

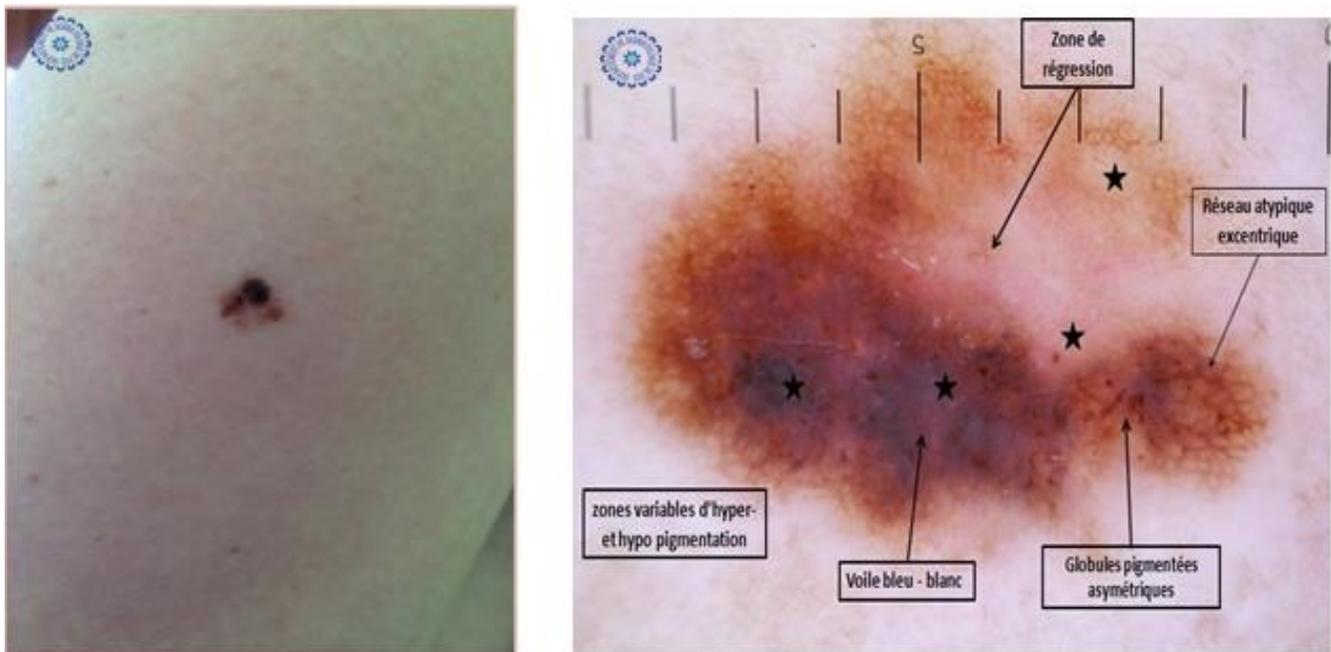


Figure 17 : Image clinique et dermoscopique du mélanome superficiel extensif SSM

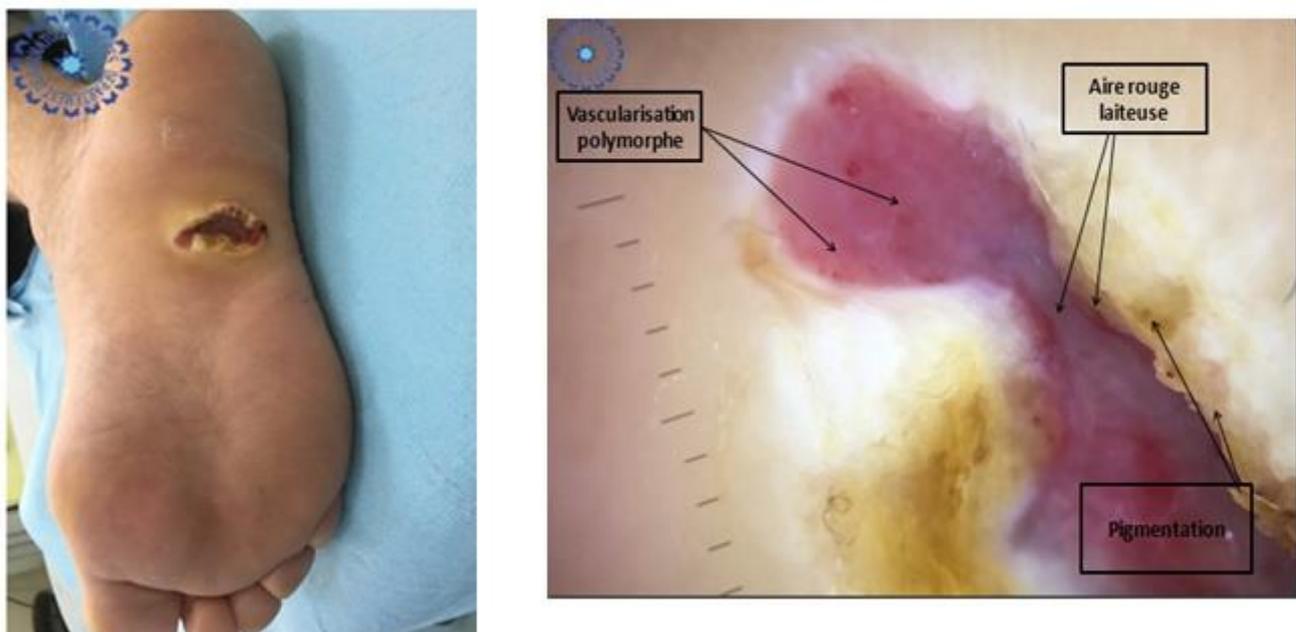


Figure 18 : Image clinique et dermoscopique du mélanome achromique

3.2. Les facteurs histo-pronostics :

➤ L'indice de Breslow et le niveau de Clark :

L'indice de Breslow était supérieur à 2 mm dans 65.9% des cas (Figure 19), avec un Clark IV-V chez la majorité de nos malades. (Figure 20)

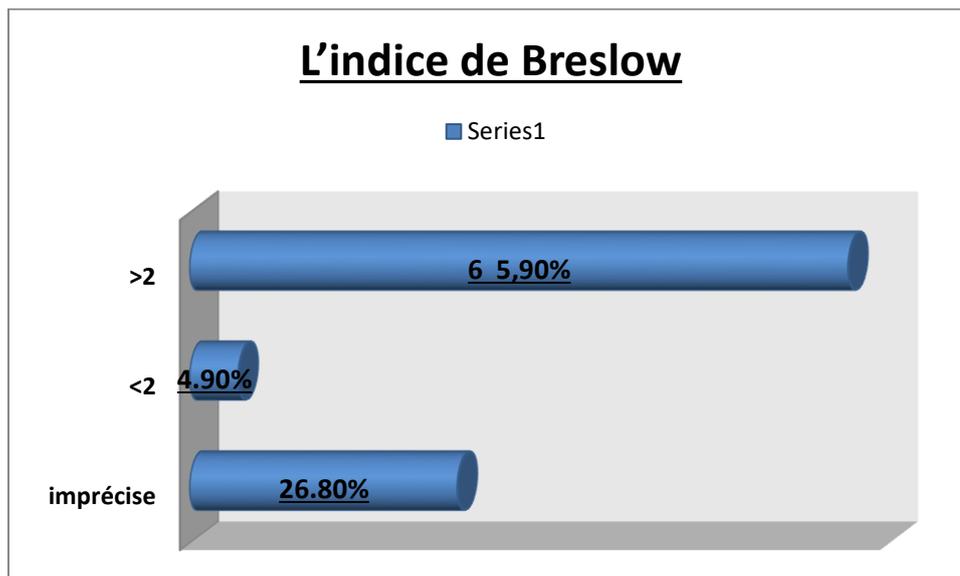


Figure 19 : répartition selon l'indice de Breslow

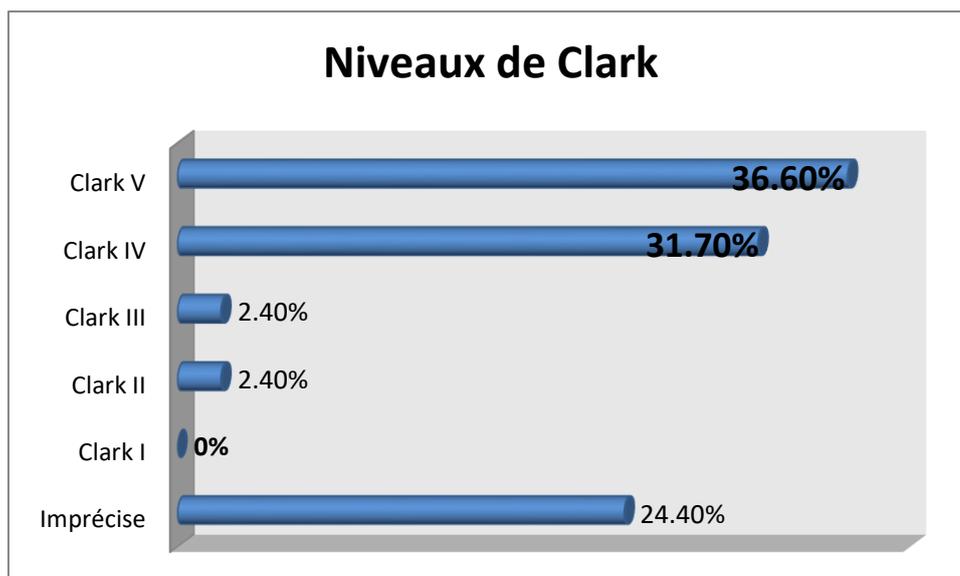


Figure 20: répartition selon le niveau de Clark

➤ Autres facteurs histo-pronostics :

L'ulcération intra-tumorale a été retrouvée dans 24 cas, sans signes de régression. L'engainement périnerveux était objectivé chez 4 patients et l'embolie vasculaire n'était retrouvé que dans deux cas. (Figure21)

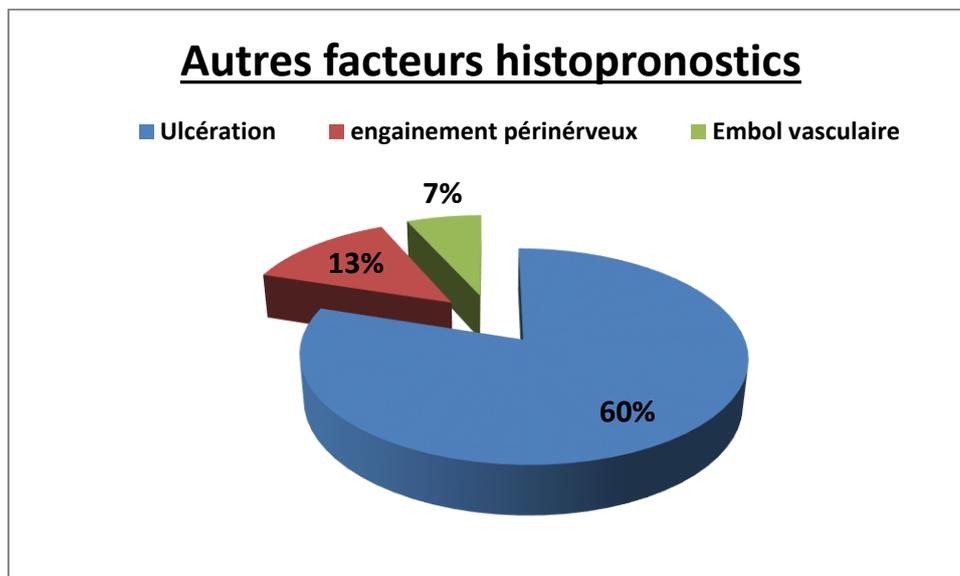


Figure 21: Répartition de l'échantillon selon l'ulcération, la régression, l'engainement périnerveux et l'extension vasculaire.

4. Bilan d'extension et classification :

4.1. Bilan d'extension :

a. Bilan clinique:

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique général à la recherche d'une extension locorégionale ou générale. Au terme de ce bilan 5 cas étaient en état général altéré avec notion d'amaigrissement non chiffré, 24 patients ont présenté des adénopathies (ADP) locorégionales et à distance suspectes de malignité, 5 patients avec des métastases satellites, 10 cas avec des métastases en transit, un cas pour une masse sous cutanée et 4 cas des nodules cutanés « angiomateux » et sous cutanés en faveur de métastase cutanée. L'examen clinique a révélé aussi l'existence de douleurs osseuses à la pression chez un

patient, une distension abdominale en rapport avec une ascite de grande abondance chez une patiente, un cas avec un ictère choléstatique et hépato-splénomégalie et un déficit neurologiques type : paralysie faciale et d'hémiplégie pour chacun de ces malades. (Figure 22)

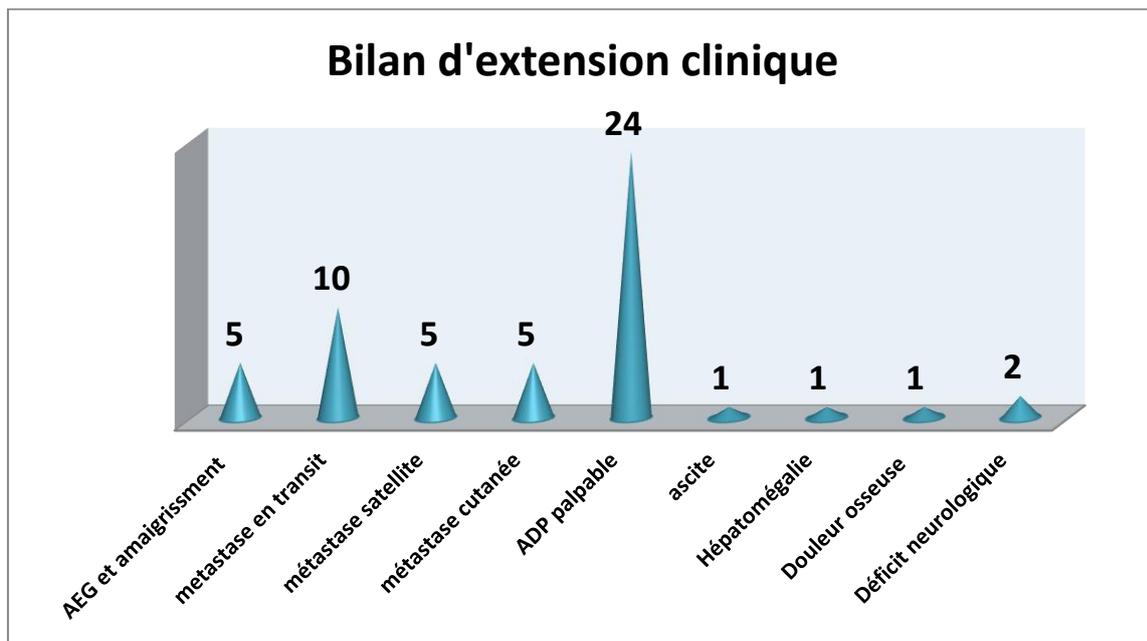


Figure 22: Résultats du bilan d'extension clinique.

b. Bilan paraclinique :

- L'échographie des aires ganglionnaires : était réalisée chez tous les patients, objectivant des ADP suspectes de malignité dans 31 cas de notre série. (Figure 23)

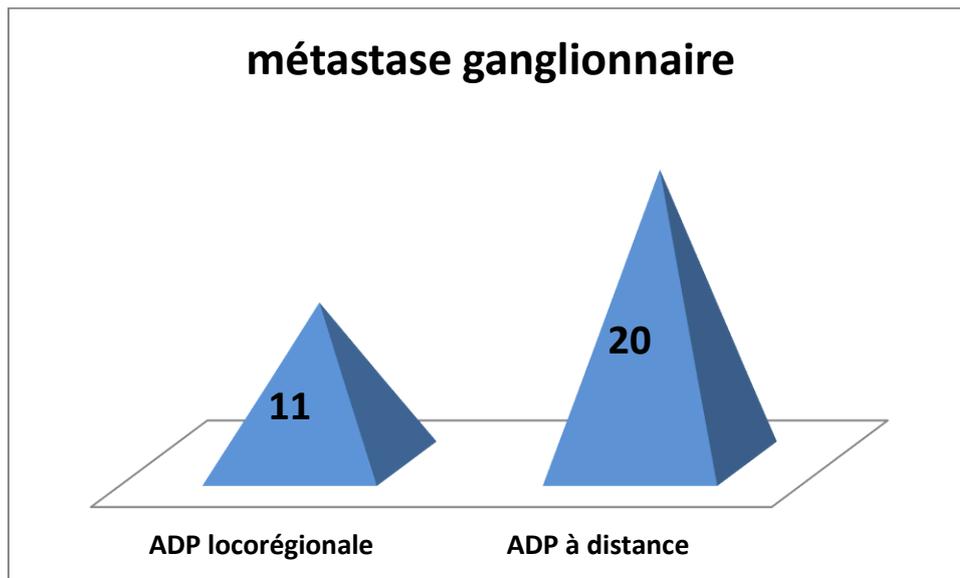


Figure 23: Résultats du bilan para-clinique (échographie des aires ganglionnaires).

- Le Scanner cérébro-cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CCTAP): était réalisé chez tous les patients, il avait objectivé des métastases viscérales chez 61% de nos patients, dont l'atteinte pulmonaire était objectivée dans 24 cas, cérébrale chez 5 patients, hépatique dans 8 cas, osseuse dans 9 cas confirmé par la scintigraphie, et 3 cas au niveau splénique. (Figure 24)

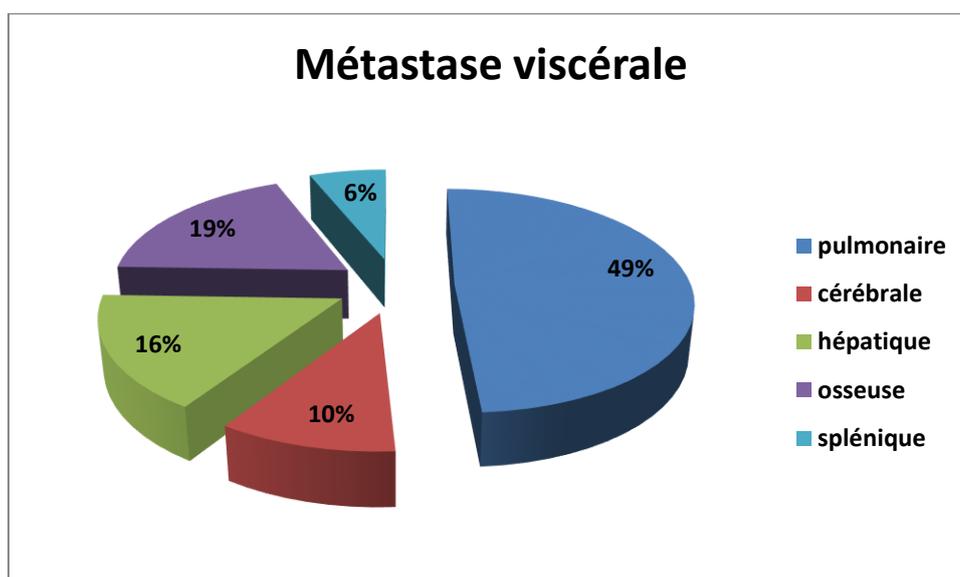


Figure 24: Résultats du bilan para-clinique (CCTAP).

- Bilan biologique : un bilan biologique a été réalisé chez tous nos patients, dans le cadre de classer la tumeur selon la classification de TNM de l'AJCC 8ème édition.

Ce bilan comprenait le lactate déshydrogénase (LDH) et qui était élevé chez 16 cas.

c. Données selon Classification TNM de l'AJCC 8ème édition :

A partir des données du bilan d'extension et les résultats du compte rendu anatomo-pathologique, nous avons réparti les patients en fonction de l'AJCC 8ème édition. Les résultats sont schématisés dans le diagramme suivant (Figure 25) :

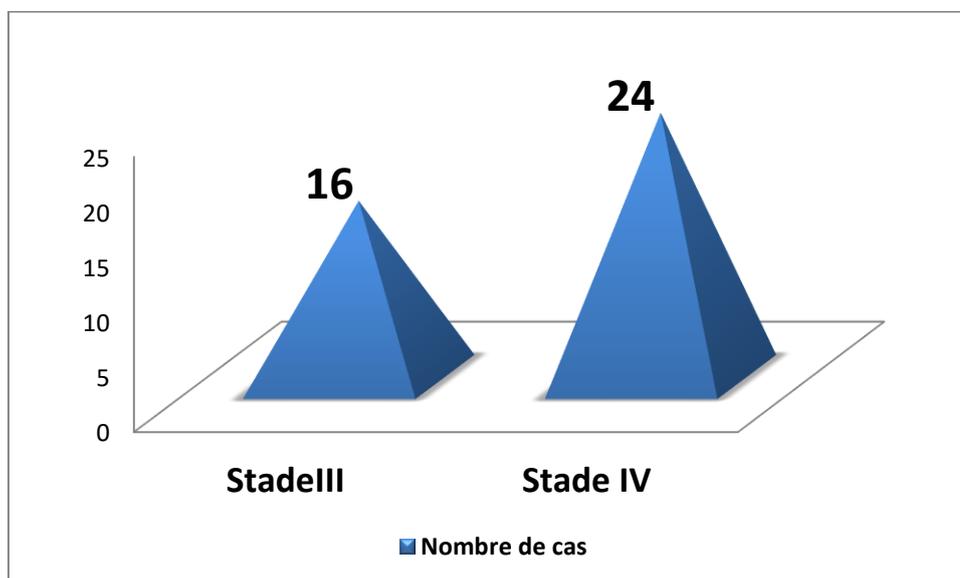


Figure 25 : Les différents stades selon l'AJCC 8ème édition

5. Traitement :

5.1. Le traitement chirurgical :

a. L'exérèse chirurgicale :

Chez 22 patients (53,8%) la prise en charge était chirurgicale, dont 16 cas ont subi une exérèse cutanée avec marges qui varient entre 1cm et 3cm et dépend de l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow), alors que 6 cas ont bénéficié d'une amputation. (Figure 26)

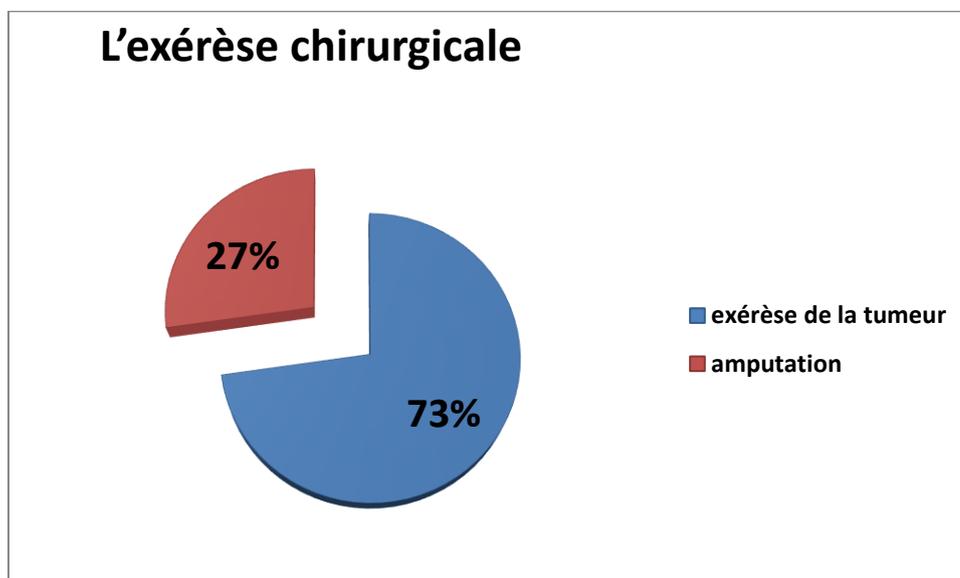


Figure 26 : Modalité de l'exérèse chirurgicale

b. Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 13 patients (33%) :

- 8 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire complet.
- 5 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire incomplet en raison de la localisation profonde. (Figure 27)

Les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaire ont objectivé des ganglions métastatiques chez tous nos malades.

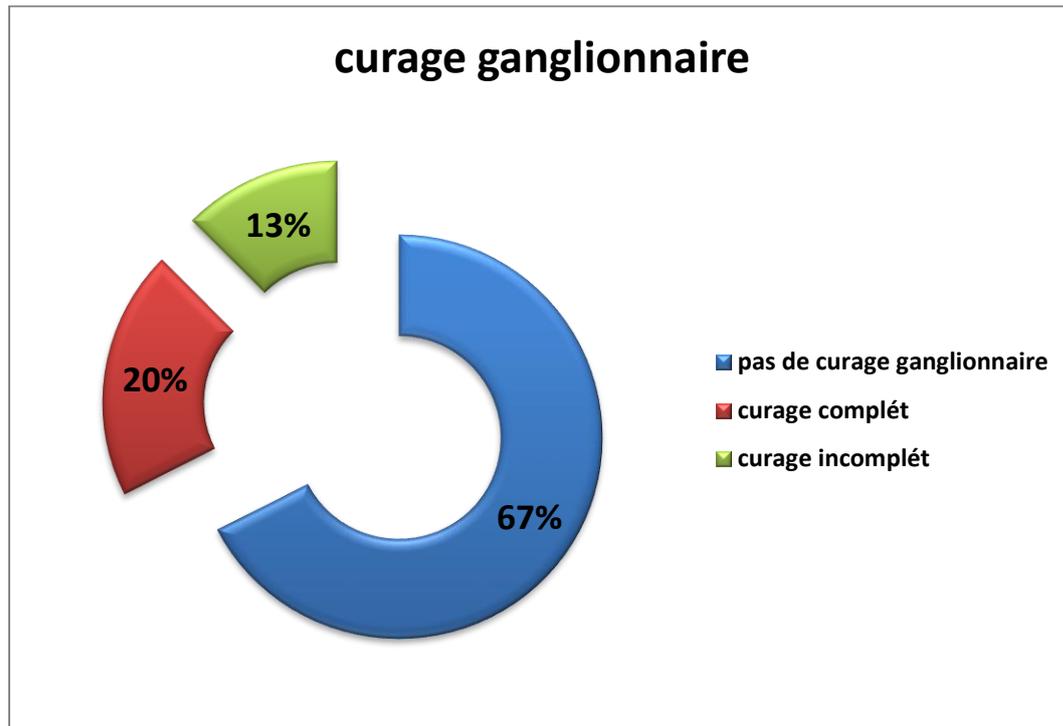


Figure 27 : Les types du curage ganglionnaire au sein de notre échantillon

c. Chirurgie de métastase unique :

Aucun malade n'a bénéficié d'une exérèse de métastase cutanée ou viscérale.

5.2. La radiothérapie :

La radiothérapie était indiquée en adjuvant chez 8 patients :

5 cas ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante sur l'aire ganglionnaire parce que le curage ganglionnaire était incomplet, soit en raison de l'inaccessibilité chirurgicale, soit en plus de cette dernière le diamètre était plus de 3cm, le nombre d'ADP était plus de 3 ou la présence d'effraction capsulaire.

3 cas ont bénéficié d'une radiothérapie palliative sur des métastases cérébrales.

5.3. Traitement systémique :

- La chimiothérapie :

- Une chimiothérapie était préconisée chez 25 patients de notre série avec différents protocoles. 5 patients étaient perdus de vue avant de commencer leur traitement systémique. 13 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative seule, et 7 cas en association avec la chirurgie de la tumeur primitive. (Figure 28 -29)

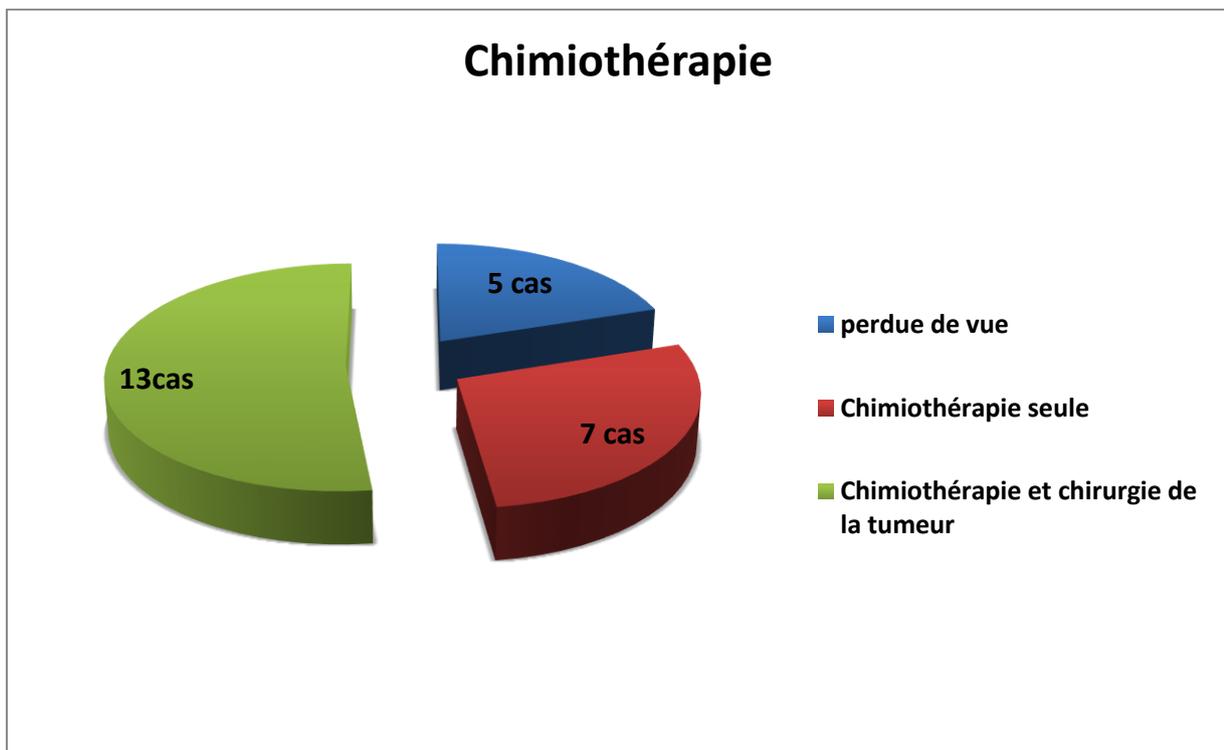


Figure 28 : Indications de la chimiothérapie au sein de notre échantillon

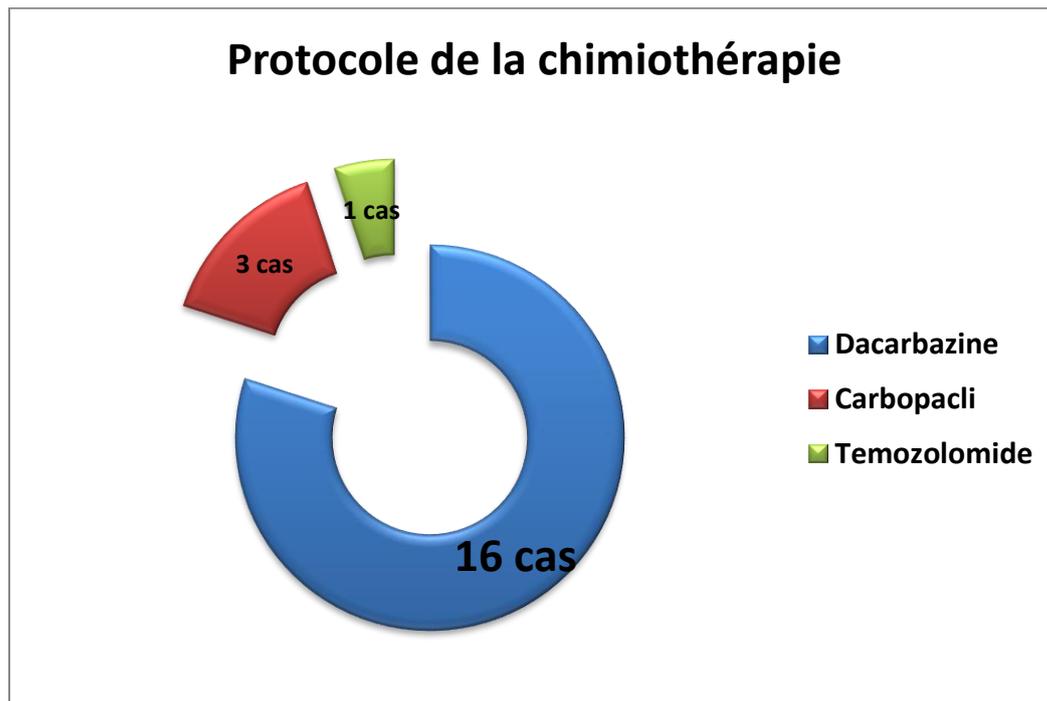


Figure 29: Répartition selon le protocole de chimiothérapie utilisé chez les 20 patients.

- L'immunothérapie type anti PD1 ou anti PDL1 n'était préconisée chez aucun de nos malades.

- La thérapie ciblée :

Chez trois malades de notre série, le traitement par l'imatinib était indiqué car ils avaient la mutation CKit positive.

6. Surveillance:

-La surveillance a concerné tous les patients selon le plan suivant :

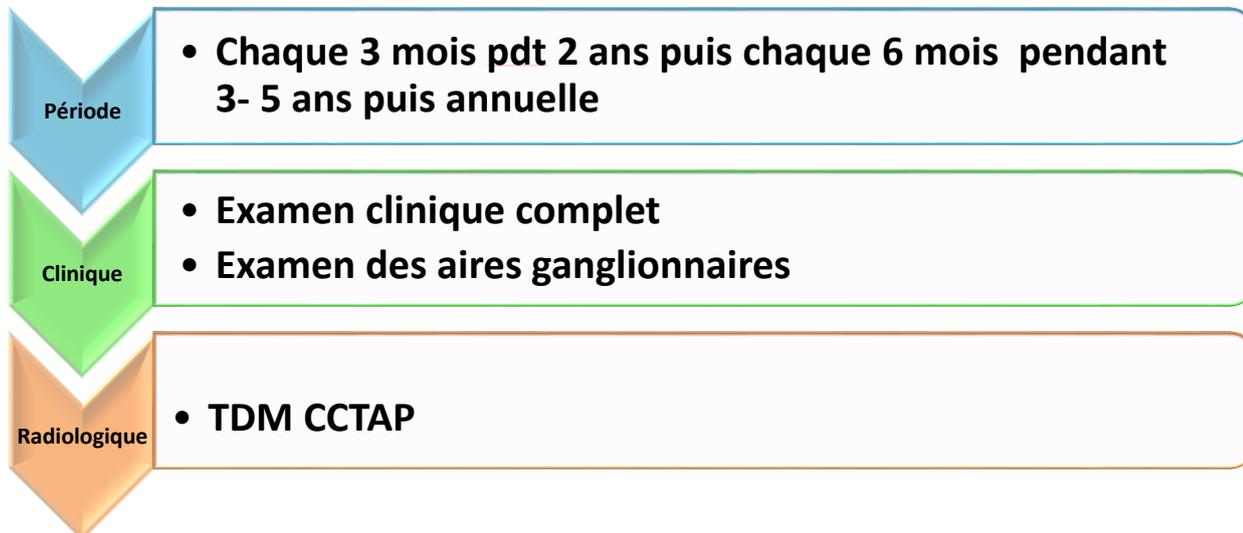


Figure 30: Les modalités de suivi des patients métastatiques

7. Survie globale:

- Parmi les 40 malades, 22 cas (53.8%) sont décédés suite à la progression de leur maladie, 10 cas sont en vie au dernier suivi, et 8 cas perdus de vue.
- La durée médiane de survie après le diagnostic de mélanome métastatique était de 11,014 mois pour nos cas. (Figure 31)

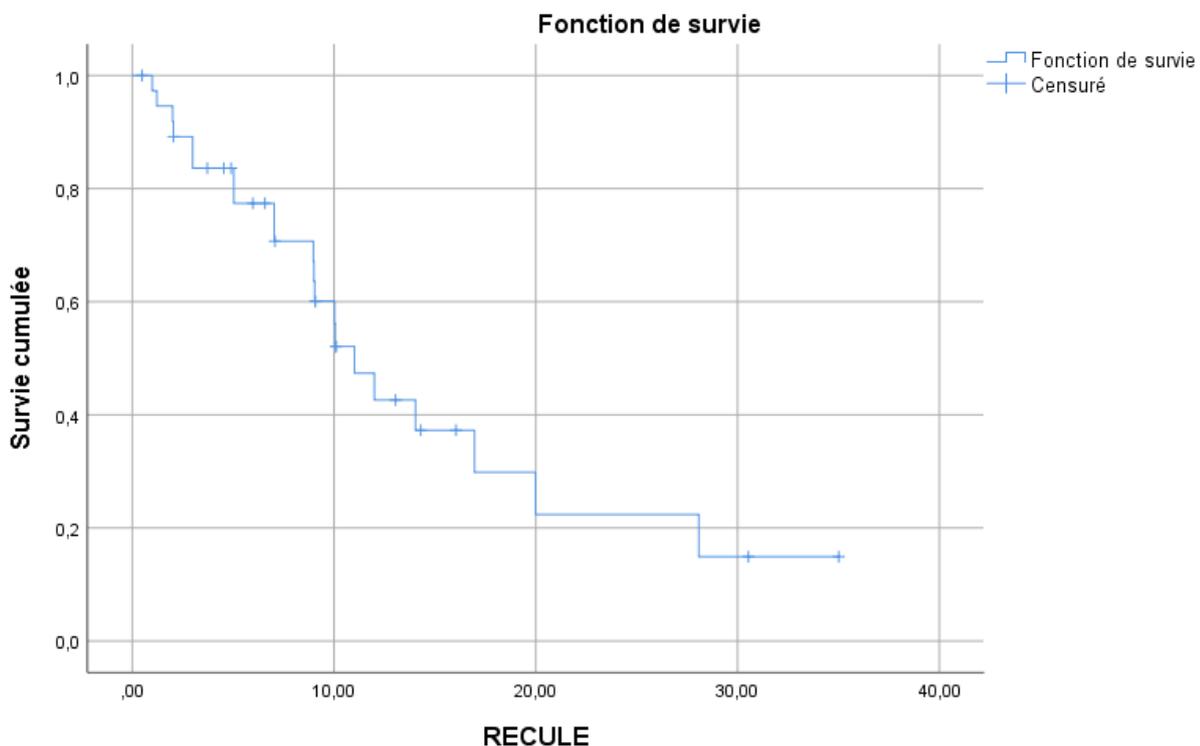


Figure 31 : La courbe de la survie globale du mélanome métastatique

- Chez les patients stade IV, le taux moyen de survie globale était trop bas estimé à 11,698 mois par rapport aux malades stades III qu'était estimé à 21.77 mois. (Figure32)

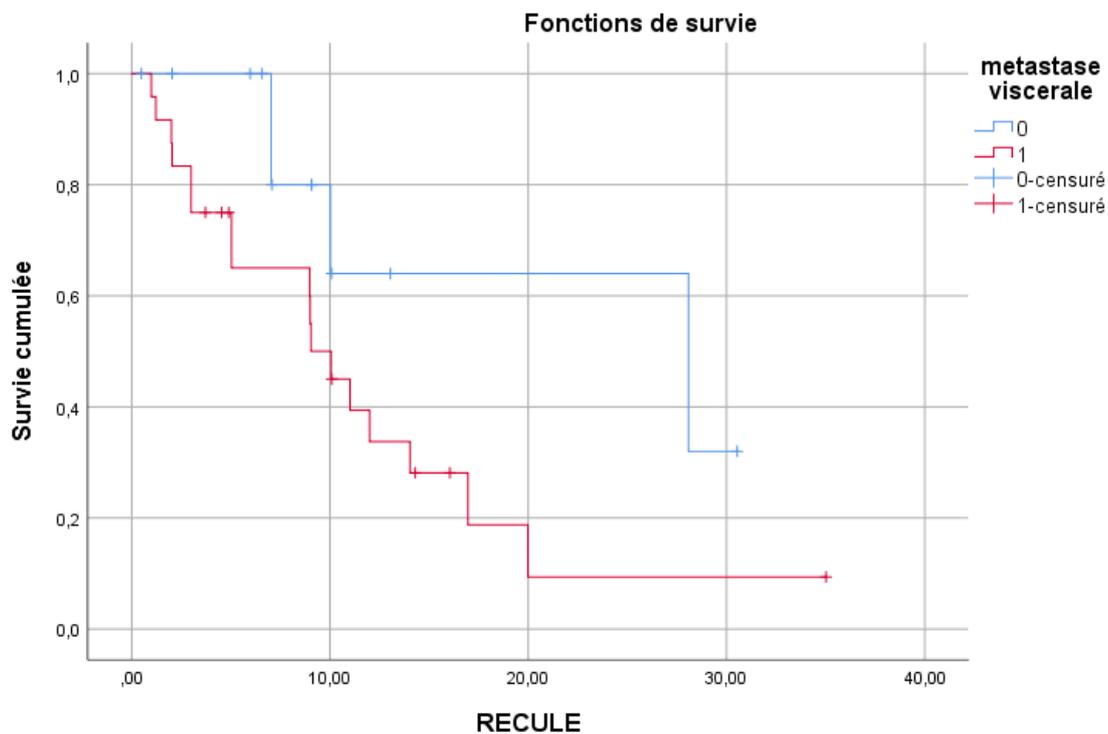


Figure 32 : La courbe de la survie globale du mélanome métastatique stade IV par rapport au stade III.

II. Etude analytique :

- Grâce à l'intégration logicielle, nous avons étudié la relation d'association entre les caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives.
- Nous avons analysé la relation d'association entre les données histologiques et le développement de métastases. Les résultats sont schématisés dans les tableaux suivants :

Tableau 1: Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase en transit

		Absence de métastase en transit	Présence de métastase en transit	p-value
Forme anatomoclinique	<u>Le primitif inconnu</u>	12.5%	12.5%	0.960
	<u>Mélanome nodulaire</u>	37.5%	50%	
	<u>Mélanome acrolentigineux</u>	31.5%	25%	
	<u>Mélanome achromique</u>	12.5%	2.5%	
Ulcération		56%	50%	1
Breslow > 2mm		62.5%	87.5%	0.620
Indice de Clarck IV		34%	25%	0.398
Indice de Clarck V		34%	50%	0.398

Tableau 2 : Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase ganglionnaire

		Absence de métastase ganglionnaire	Présence de métastase ganglionnaire	p-value
Forme anatomoclinique	<u>Le primitif</u>	0%	16.1%	0.243
	<u>inconnu</u>			
	<u>Mélanome nodulaire</u>	22.2%	45.5%	
	<u>Mélanome acrolentigineux</u>	55%	22%	
	<u>Mélanome achromique</u>	22%	10%	
Ulcération		54%	50%	1
Breslow > 2mm		77.8%	64.5%	0.240
Indice de Clark IV		44%	29%	0.740
Indice de Clark V		44%	35.5%	0.740

Tableau 3 : Analyse d'association entre les données histologiques et le développement de métastase viscérale

		Absence de métastase viscérale	Présence de métastase viscérale	p-value
Forme anatomoclinique	<u>Le primitif</u>	20%	8%	0.880
	<u>inconnu</u>			
	<u>Mélanome nodulaire</u>	33%	44%	
	<u>Mélanome acrolentigineux</u>	33%	29%	
	<u>Mélanome achromique</u>	13%	12%	
Ulcération		53%	56%	1
Breslow > 2mm		66%	68.2%	1
Indice de Clark IV		20%	40%	0.460
Indice de Clark V		22%	35.5%	0.460

- Dans notre série, le mélanome nodulaire représente la forme anatomoclinique la plus fréquente qui a donné plus de métastase par rapport aux autres formes.
- Parmi les facteurs histo-pronostiques, l'indice de Breslow > 2mm était plus représentant chez tous patients métastatiques.
- Concernant le pronostic ; l'analyse actuelle a montré que le pronostic des patients atteints de mélanome cutané métastatique diffère selon le site de

métastase : Les patients présentant des métastases satellite / en transit isolées présentent la meilleure survie, suivis par des patients atteints de métastases ganglionnaires à distance isolées, suivis des patients présentant des métastases pulmonaires isolées. Les patients présentant des métastases hépatiques, osseuses ou cérébrales multiples sont les épouvantables dans l'ensemble de l'étude ($p < .0001$).

- L'association métastase cérébrale isolée et décès n'était pas significative ($p = 0.053$).
- L'association métastase hépatique isolée et décès n'était pas significative ($p = 0.054$).
- L'association décès et LDH était presque significatif ($p = 0.05$).
- **Concernant la prise en charge thérapeutique** ; l'analyse actuelle indique également que la chirurgie peut conduire à de meilleurs résultats chez certains patients atteints de mélanomes cutanés métastatiques, que le taux de décès était plus important (77%) chez les malades qui n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire par rapport à ceux qui l'ont subi avec un $p = 0.033$.

DISCUSSION

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Sa morbi-mortalité est modérément élevée dans les pays occidentaux, chez les individus de phototype clair. Selon les données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), les caractéristiques épidémiocliniques et évolutives du mélanome diffèrent considérablement entre les différents groupes ethniques. (7-8)

En l'absence de traitements efficaces du mélanome au stade avancé, et particulièrement dans notre contexte marocain, il était nécessaire d'évaluer son profil épidémiologique, anatomo-clinique, thérapeutique, évolutif et pronostique à travers une série marocaine, afin d'identifier les facteurs pronostiques adaptés à notre contexte.

I. Incidence :

Le mélanome est le cinquième cancer le plus fréquent chez l'homme et le sixième chez la femme aux États-Unis, où l'incidence du mélanome était de 5% en 2013 et 73 870 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués en 2015. En outre, le Queensland, en Australie, a la plus forte incidence de zone de mélanome dans le monde, l'incidence pour 100 000 personnes étant de 55,8 pour les hommes et de 41,1 pour les femmes. La négligence en matière de soins de santé est souvent suggérée pour expliquer cette différence de sexe pour les mélanomes épais. (9)(10)

En 2016, l'incidence du mélanome était de 28,5 pour 100 000 hommes et de 16,9 pour 100 000 femmes, ce qui se traduit par environ 76 380 nouveaux diagnostics de mélanome et 10 130 décès par an.

Cependant, cette tumeur maligne a été relativement rare chez les Africains et les Asiatiques, chez qui une spectaculaire augmentation récente de l'incidence et de la mortalité a attiré beaucoup d'attention.

Au Maroc, le mélanome occupe la troisième position après les carcinomes cutanés et les sarcomes cutanés. Selon le registre hospitalier des cancers du CHU Hassan II de FES entre 2004 et 2010, le mélanome représente 3,89% de l'ensemble des cancers cutanés (11). En Comparant à une étude retro-prospective antérieure au sein de notre service, étalée sur une période de 07 ans (2009–2016) (12), le mélanome avait aussi occupé la 1ère place des cancers cutanés colligés 26.48% (76 cas) de tous les cancers cutanés colligés, avec une prédominance féminine (sex-ratio était de 1.7 F/H) et une moyenne d'âge était de 59,5 ans (24 ans – 91 ans) rejoignant l'âge moyen des différentes études (60 ans).

II. II-Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été corrélés avec le développement du mélanome. L'exposition à la lumière ultraviolette est le seul facteur d'environnement prouvé impliquer dans le mécanisme physiopathologique du mélanome (13–14–15). Dans notre série, Une exposition solaire chronique a été retrouvée dans 40.56 % des cas, alors que celle intense et intermittente dans 16.03%.

Il y a cependant des exceptions, les mélanomes des paumes et des plantes ne sont pas liés aux expositions solaires (13). Ceci a été clairement approuvé dans notre série puisque le mélanome prédominait au niveau des zones non photo-exposées, et plus précisément sur les zones d'appuis et les extrémités, ce qui impose la recherche d'un facteur de risque autre que l'exposition solaire, les microtraumatismes. La notion de traumatisme est toujours controversée, notamment en ce qui concerne les mélanomes de l'appareil unguéal. Une étude cas-témoin australienne retrouvait une association significative entre la notion de traumatisme et la survenue de mélanome palmo-plantaire, avec un risque relatif de 5, mais les auteurs n'ont pas pu déterminer si le mélanome était survenu sur le

même site que le traumatisme(13).Möhrle et Hafner (13) avaient suggéré un lien possible entre le traumatisme et le mélanome du fait de la forte prépondérance des mélanomes de l'ongle sur le pouce et le gros orteil, qui sont plus exposés aux traumatismes, mais la fréquente survenue sur le pouce et le gros orteil pourrait simplement être le fait d'une matrice unguéale beaucoup plus grande selon Banfield CC (13). Dans notre série, il ne s'agit pas de traumatismes aigus qui doivent être considérés comme une coïncidence ou comme étant un événement permettant d'attirer l'attention du patient vers une lésion déjà présente, mais plutôt des traumatismes chroniques répétées survenant à distance de la lésion tumorale. Ce qui consolide fortement l'hypothèse de l'implication des microtraumatismes dans le processus de mélanome acral. Le mélanome survient le plus souvent sur une peau saine. Il peut prendre naissance sur un nævus préexistant, mais cette éventualité est rare, sauf dans le cas des nævus géants congénitaux qui peuvent être le siège d'un mélanome (un cas dans notre série).La transformation se fait le plus souvent avant l'âge de 20 ans, mais le pourcentage de transformation est difficile à apprécier. Le nombre de nævus, et en particulier le nombre de nævus atypiques, est un marqueur de risque de mélanome .En effet, plus un individu a de nævus, plus son risque d'avoir un mélanome est important. Ce risque est majoré si ce phénotype a un caractère familial. Les caractéristiques phénotypiques qui placent les patients à risque élevé incluent la peau claire, les cheveux roux ou blond et la couleur des yeux claire (13-14-15).Dans notre série le phototype III et IV prédominaient l'ensemble de cas, c'est ce qui explique la rareté du mélanome type Dubreuil ou SSM chez notre population. Aussi, au cours des génodermatoses (exemple : XP, Albinisme), la survenue du mélanome est lié principalement à l'exposition solaire chronique ce qui explique son apparition plus tardive par rapport au CSC et CBC. Dans notre série, le

mélanome représentait 1.88 % de l'ensemble des tumeurs cutanées malignes survenues chez les XP.

III. physiopathologie:

Le mélanome est originaire de cellules productrices de mélanine, qui sont présentes dans une variété de sites anatomiques. Plus de 90% des mélanomes se développent dans la peau et sont appelés mélanomes cutanés, tandis qu'une petite proportion se développe dans la muqueuse ou l'œil et s'appelle respectivement mélanomes muqueux et oculaires. Il existe principalement 4 formes anatomo-cliniques à savoir le mélanome acrolentiginé, et qui est le plus fréquent dans notre contexte, le mélanome nodulaire le plus agressif, le mélanome superficiel et le mélanome de Dubreuil appelé encore le lentigo malin. L'exposition à la lumière ultraviolette est considérée comme le plus grand facteur de risque environnemental pour le mélanome; d'autres facteurs de risque importants comprennent le syndrome des naevi atypiques, les microtraumatismes répétés, les facteurs héréditaires et des mutations génétiques familiales notamment celles du CDKN2A. (16)

La progression classique du mélanome et ses métastases ont été décrites à l'aide du modèle Clark. Dans ce modèle, la progression des mélanocytes normaux vers le mélanome métastatique est linéaire et se compose d'une série d'étapes comprenant: la formation de lésions précurseurs bénignes (naevus mélanocytaire), le naevus dysplasique, la progression de la tumeur primaire à travers des phases de croissance à la fois radiales et verticales, propagation vasculaire et lymphatique et finalement des métastases à distance.(Figure 33)(16)

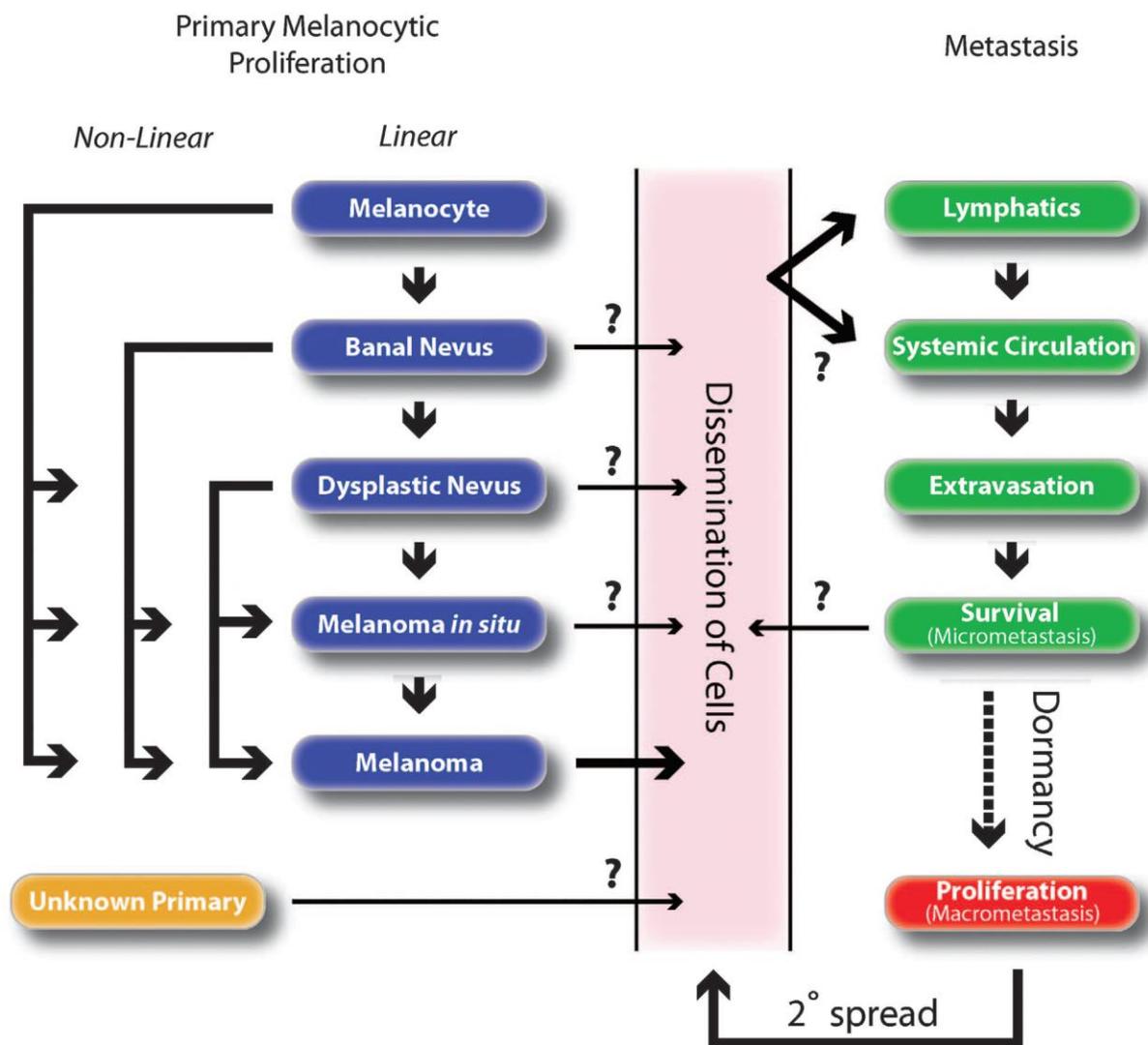


Figure33 : processus de développement et de progression du mélanome.(16)

Sachant que la lumière ultraviolette provenant du soleil, ou des cabines de bronzage n'est pas responsable de l'ensemble des formes cliniques du mélanome telles que la forme acrale, et celle des muqueuses, il existe ainsi d'autres facteurs et mécanismes physiopathologiques expliquant la genèse du mélanome. Le facteur génétique héréditaire incrimine des mutations rares dans la population générale, mais qui entraînent un risque d'apparition de mélanome de plus de 100 fois :

CDKN2A, CDK4, Bap1, CXC. Par exemple la mutation CDKN2A qui est transmise de façon autosomique dominante, est responsable de mélanomes multiples et précoces avant l'âge de 30 ans. Ainsi, devant l'antécédent personnel ou familial de mélanome, il faut rechercher la mutation incriminée dans sa genèse, éviter les autres facteurs de risque prédisposant, et surtout faire un dépistage auprès des proches, et surveiller régulièrement ces personnes.

Il existe autres facteurs à risque intermédiaire tels que le syndrome des naevi atypiques, le phototype clair, un déficit de réparation d'ADN en rapport avec certaines génodermatoses, et le déficit immunitaire.

Il existe différents profils de risques en fonction des origines géographiques et ethniques, ainsi, en Europe, le facteur de risque majoritaire est le syndrome des naevi atypique, alors que l'altération de l'ADN, le phototype clair, ou l'antécédent familiale de mélanome passe au deuxième plan. En Australie, le phototype clair est pris en compte majoritairement.

Dans le mélanome, la principale voie impliquée est celle des MAP kinase, avec différents niveaux de signalisation impliquant l'activation du CKIT puis le RAS, le BRAF, puis le MEK et l'ERK finissant par l'activation du facteur de transcription d'ADN induisant ainsi la prolifération cellulaire anarchique et excessive.

Enfin, la dérégulation des molécules immunitaires est incriminée aussi dans le mécanisme pathologique du mélanome, particulièrement dans la phase de progression tumorale.

IV. Données clinique :

a. Délai moyen de consultation :

Le retard diagnostique avec un délai de consultation allant jusqu'à 20 mois dans notre série peut être expliqué par la localisation souvent cachée, la présentation clinique, l'absence de signes fonctionnels, l'inaccessibilité aux soins et la méconnaissance du mélanome par les omnipraticiens notamment les généralistes.

Ce délai prolongé a été aussi retrouvé dans la littérature, notamment dans une série chinoise (17) où la durée moyenne d'évolution était de 13.5 mois.

b. Siège

Dans notre série comme dans la série chinoise de MengzeHao et al(17), la localisation acrale était prédominante dans 22 de nos patients (soit 53.7%). Dans les autres 18 cas, le siège était l'extrémité céphalique dans 7 cas, les membres dans 3 cas, le dos et tronc dans 3 cas. Dans 5 cas, le primitif était inconnu.

c. Aspect clinique :

Concernant la présentation clinique, l'aspect ulcéro-bourgeonnant était le plus retrouvé dans notre série ainsi que dans la littérature avec un pourcentage de 54%(17). La prédominance de cette forme clinique peut être attribuée aux traumatismes répétés, et au retard du diagnostic.

d. Dermoscopie :

La dermoscopie complète l'examen clinique des lésions suspectes de mélanome, elle augmente significativement la performance du diagnostic de ce dernier par rapport à l'examen clinique à l'œil nu, et ses aspects différents selon la forme anatomo-clinique (13). Dans notre série, la dermoscopie était en faveur du diagnostic du mélanome dans 88% de cas.

V. Forme anatomo-clinique : (18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28)

Selon les données internationales :

- Mélanome à extension Superficielle (SSM) est le plus fréquent des variétés du mélanome (70% des cas) en USA et en Australie du fait de la conjonction des facteurs géographiques (distance à l'équateur et degré d'ensoleillement) et des facteurs individuels (phototype clair), contrairement en Afrique et en Asie, malgré un ensoleillement intense, ces pays enregistrent des taux d'incidence faibles ; ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations.
- Le mélanome du Dubreuilh : L'incidence de ce type semble augmenter dans les États-Unis, il est généralement situé sur la tête, le cou et les bras des individus âgés à peau claire, généralement endommagée par l'exposition solaire.
- Chez nos malades, l'inverse s'observe concernant le mélanome à extension superficielle (SSM), qui est supposé être la forme la plus fréquente des mélanomes dans le monde, alors que dans notre série ne dépasse pas les 3% et le Dubreuilh n'était trouvé que chez un seul cas de notre étude, mais ce taux est sensiblement identique à celui des séries africaines.
- Selon les données de la littérature, le mélanome nodulaire représente 20-30 % des mélanomes dans le monde. Alors que le mélanome acrolentigineux est le 4ème sous-type anatomo-clinique et représente moins de 10% des mélanomes chez les blancs, mais il est beaucoup plus fréquent (35 à 60 % des cas) chez les noirs, les Orientaux et les Hispaniques. Dans notre série, le mélanome nodulaire et l'acro-lentigineux étaient les formes anatomo-cliniques plus fréquentes soit 46 % et 34% malades

respectivement.

- Mélanome achromique est rare, il représente moins de 5% des mélanomes dans la littérature, il peut produire l'aspect des autres types des mélanomes. Dans notre étude, cette forme anatomo-clinique était présente chez 14% de nos malades, ce qui est un peu augmenté par rapport aux données de la littérature, et cela est peut être attribuable par l'absence de pigmentation comme élément d'orientation du diagnostic du mélanome.
- Ces divergences de résultats avec la littérature peuvent être expliquées par la prédominance du phototype IV-V dans notre population et en Afrique comme des photo-protecteurs contre le Dubreuil et le SSM, quoi que l'exposition solaire chronique incriminé dans le Dubreuil, et celle intense intermittente incriminée dans le SSM sont modérément rapportés dans notre étude, soit 40.56% et 16,03% respectivement. La prédominance du mélanome acro-lentigineux dans notre série (41.4%) peut être expliquée par sa localisation dans une zone non photo-protégée par la pigmentation naturelle et souvent victime de microtraumatismes répétés, et le plus souvent en rapport avec la profession de nos malades qui leur exposent à ce facteur de risque, notamment les agriculteurs avec un taux estimé à 34% , soit l'habitude de marcher pied nu , qui serait impliquée dans la genèse de cette forme clinique.
- Mélanome métastatique de primitif inconnu : Il s'agit de la découverte de métastase d'un mélanome sans tumeur primitive identifiée. Son taux diffère selon les séries, Laveau et al(28) rapportent un chiffre de 2,94%. La localisation unique ganglionnaire sans site privilégié est considérable et y

majoritaire pour certains auteurs. Il peut s'agir de l'exérèse d'une lésion ancienne sans effectuer son analyse anatomopathologique, ou d'un mélanome non diagnostiqué. Il peut s'agir aussi d'une régression spontanée d'un mélanome cutané primitif antérieur ou d'un mélanome des muqueuses difficile à identifier. Dans notre série le taux était à 10% différent de l'étude de Laveau et al(28) cela peut être expliqué par la vigilance de leur population par rapport à la notre.

VI. Données histologiques

a. Les facteurs histo-pronostics :

- L'indice de Breslow : (Figure 34) (29).

La fréquence des mélanomes épais (indice de Breslow > 2mm) dans notre étude témoigne non seulement d'un retard diagnostic, mais aussi de l'absence de sensibilisation du grand public en matière des lésions pigmentées(29). Dans notre étude, le pourcentage des mélanomes épais était de 61%, ce qui peut expliquer la fréquence des métastases chez cette catégorie même si le P n'était pas significatif en raison de la petite taille de l'échantillon de notre étude. De ce fait, l'épaisseur de Breslow a été considérée comme le facteur histo-pronostique le plus important pour la survenue du mélanome métastatique. Un tel résultat confirme les conclusions de divers auteurs depuis la description de cette variable par Breslow en 1970(29). On pense que les lésions les plus épaisses peuvent représenter des tumeurs plus avancées avec une agressivité biologique plus intrinsèque que celles avec une croissance radiale seulement. (30-31)

Dans une étude tunisienne (32) l'indice de Breslow a dépassé les 4mm dans 50% des cas, ce qui expliquait le nombre très augmenté des métastases dans leur étude (métastases ganglionnaires régionales 61,5% et à distance 19,5%).

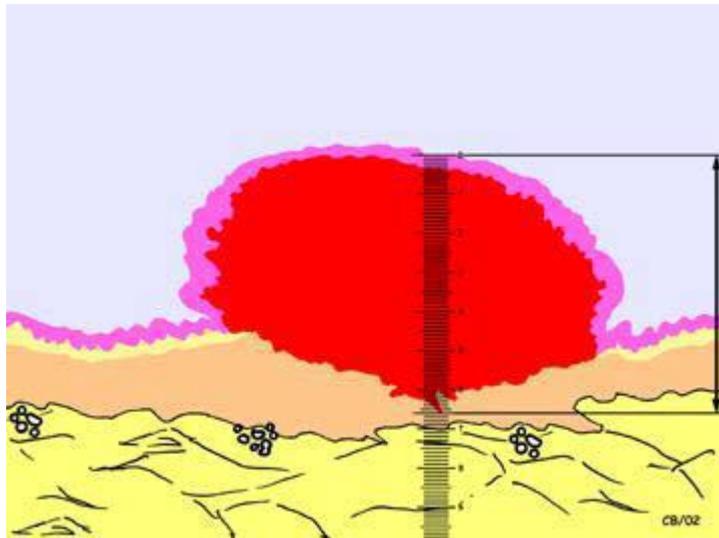


Figure 34: schéma montrant la mesure de l'épaisseur selon Breslow(29)

- **Le niveau de Clark :**(Figure 35)(33)

Comme il y a une corrélation entre l'indice de Breslow et le niveau de Clark, il a été précisé chez 30 patients (75%) dont 15 malades soit 36.6% présentaient un niveau de Clark V, les métastases sont observées à partir du niveau IV, ces chiffres élevés reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation, ce qui explique le manque de moyens efficaces de dépistage des patients à risque dans notre population et le manque d'une sensibilisation des patients sur l'importance d'une consultation urgente devant toute lésion cutanée suspecte.

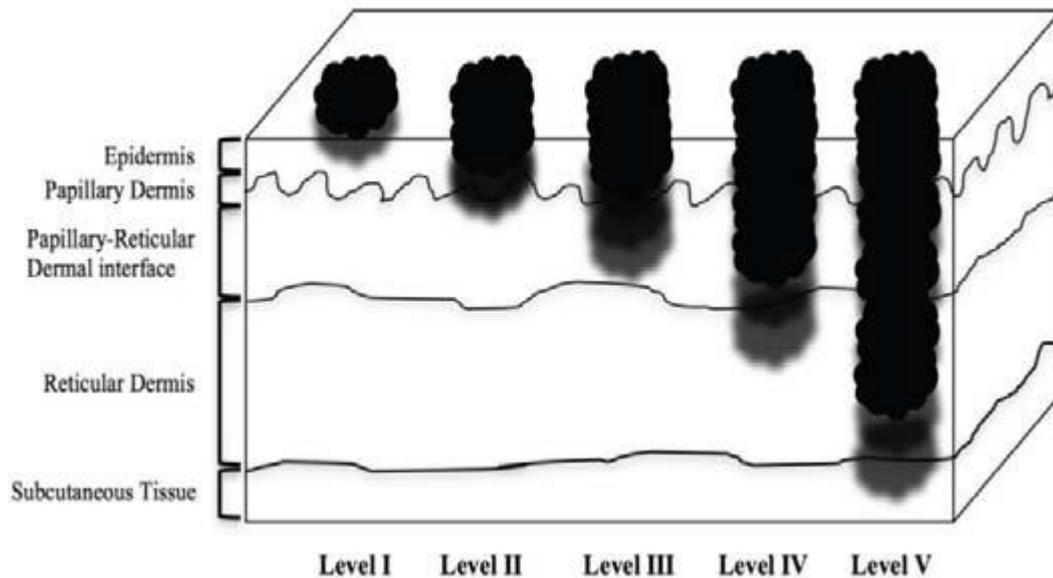


Figure 35 : schéma montrant les 5 niveaux d'invasion de Clark.(33)

- **L'ulcération:**

La présence d'ulcération a également été considérée comme un facteur de risque de développement de métastases mélaniques dans la littérature(34).

Ana Carolina et al ont également observé que les lésions avec les ulcérations histologiques sont associées à des tumeurs nodulaires et plus épaisses(34). Nos résultats aussi rejoignent ces données de la littérature même si le P n'était pas significatif en raison de la petite taille de l'échantillon de l'étude. Cela peut être expliqué principalement par le microtraumatisme, la localisation souvent cachée.

- **Autres facteurs histologiques:**

Autres facteurs histo-pronostiques sont rapportés dans la littérature, notamment la présence d'embole vasculaire, et l'engainement périnerveux comme étant des facteurs pronostiques de la survie après l'épaisseur tumorale chez les patients ayant un mélanome au stade précoce. Cependant, au stade avancé, ils n'ont pas montré d'impacte sur le pronostic comme l'indice de Breslow et l'ulcération histologique. Dans notre étude l'engainement périnerveux était objectivé chez 4 patients et l'embole vasculaire n'était retrouvé que dans deux cas.

Enfin, on pense que l'absence de signes fonctionnels, la méconnaissance du mélanome par le grand public et les omnipraticiens notamment les généralistes sont les principaux facteurs causals du retard diagnostique et par conséquent, des niveaux élevés des facteurs histo-pronostiques notamment l'indice de Breslow.

VII. Bilan d'extension et classification :

a. L'extension locorégionale et à distance :

Les données sur la localisation, le nombre de sites métastatiques, la présence de métastase locorégionale et à distance étaient évaluées. L'analyse des résultats de notre série montrait ; sur les 40 patients atteints de mélanome métastatique, 75.6% (n = 31) avaient des ADP métastatiques, 5 patients avaient métastases satellites ,10 cas avec des métas en transit , un cas pour une masse sous cutanée et 4 cas des nodules cutanés « angiomateux » et sous cutanés en faveur de métastase cutanée et 61% de nos patients avaient des métastases viscérales, dont l'atteinte pulmonaire était objectivée dans 24 cas, cérébrale chez 5 patients, hépatique dans 8 cas, osseuse dans 9 cas confirmé par la scintigraphie, et 3 cas au niveau splénique. Après le site ganglionnaire, le poumon et le foie sont les principaux organes des métastases mélaniques aussi bien dans notre série que celles rapportées dans la littérature (35). Ces résultats similaires ont été retrouvés aussi dans une étude réalisée en chine (17) (35) à propos de 446 malades.

Une étude antérieure (17) a montré que la concentration sérique de LDH est un indicateur pronostique important chez les patients atteints de mélanome (36). Cependant, dans notre groupe, les concentrations élevées de LDH (> 249 UI / L) étaient trouvées chez 39 % des cas et ceci rejoint les données de la littérature.(17)

b. La stadification : (figure28)

Selon la classification TNM de l'AJCC 8ème édition(37), la comparaison avec les données de la littérature (17) trouve des résultats similaires, 39% de nos malades étaient en stade III alors que 59% étaient en stade IV.

T CATEGORY	THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8-1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0-2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0-2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0-2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0-4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0-4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0-4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS		
N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT, SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

MELANOME METASTATIQUE : profil épidémiologique-clinique, thérapeutique et évolutif.

M CATEGORY ^b	M CRITERIA	
	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

	WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	
mélanomes localisés	0	Tis	N0	M0
<0,8 ss ulc	IA	T1a	N0	M0
<0,8 ac ulc / 0,8-1 ac ou ss ulc	IB	T1b	N0	M0
1-2 mm ss ulc	IB	T2a	N0	M0
1-2 mm ac ulc	IIA	T2b	N0	M0
2-4 mm ss ulc	IIA	T3a	N0	M0
2-4 mm ac ulc	IIB	T3b	N0	M0
> 4 mm ss ulc	IIB	T4a	N0	M0
> 4 mm ac ulc	IIC	T4b	N0	M0
M avec métastases locorég: cut ou gg	III	Any T, Tis	≥N1	M0
M avec métastases à distance.	IV	Any T	Any N	M1

Figure 36: Stadification AJCC, 8^{ème} édition. (37)

VIII. La prise en charge.

Conformément au plan cancer, il est indispensable de valider les traitements en réunion de concertation pluridisciplinaire. Pendant plus de 30 ans, le traitement de référence des stades avancés a été une chimiothérapie avec la dacarbazine avec des taux de réponse de 5 à 15 %. La survie médiane des patients n'était que de 6 à 9 mois, alors qu'elle dépasse maintenant 2 ans, avec même l'espoir de guérir certains patients (38) (39). Les options thérapeutiques ont complètement changé depuis 2011, avec l'AMM de 8 nouveaux traitements dont tous les objectifs principaux des études de phase III ont été obtenus. Cette révolution est liée au développement de 2 nouvelles stratégies thérapeutiques : d'une part, l'immunothérapie, et d'autre part, les thérapies ciblées pour les cas de mélanome à mutation principalement BRAF V600, et CKit . (40)

- La chirurgie :

Le traitement du mélanome est avant tout chirurgical. Au stade avancé, les thérapies traditionnelles telle que la chimiothérapie et la radiothérapie ne sont pas efficaces et s'accompagnent souvent d'effets indésirables(41)(42).

- La chirurgie de la tumeur primitive :

L'exérèse de la tumeur primitive est indispensable au stade précoce, et les marges différentes selon le Breslow. En revanche, au stade métastatique, sa valeur pronostique n'est pas très bien élucidée. Des bénéfices ont été suggérés dans cette option thérapeutique notamment dans certains cancers solides digestifs et gynécologiques, tels que la diminution de la charge tumorale, et de la circulation des cellules tumorales, et on pense que ceci pourrait être valable également pour le mélanome. Cependant, la théorie d'augmentation de l'angiogénèse associée à la chirurgie est contre ces avantages. Ainsi, les mécanismes et les effets exacts de l'exérèse de la tumeur primitive doivent encore être clarifiés (63). L'Institut national

du cancer dans sa dernière version 2014 (62) a schématisé les indications thérapeutiques en fonction du stade :

-Pour le stade III, la tumeur primitive peut être traitée avec exérèse locale avec marges de 2 cm, selon l'indice de Breslow (**figure 37**) et la localisation, alors que pour le stade IV, la chirurgie peut offrir une possibilité de rémission complète durable pour les patients ayant une maladie d'évolutivité lente et accessible à un geste chirurgical radical, mais qui reste une décision à prendre en compte en RCP et en fonction des actualités de la littérature .

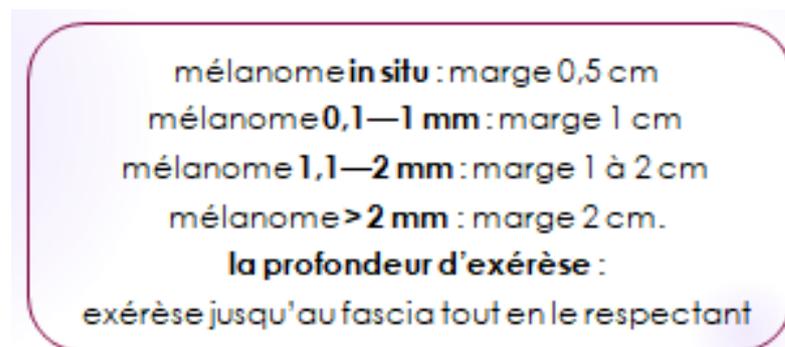


Figure 37: Recommandation de NCCN sur marges d'exérèses du mélanome.

- **Le curage ganglionnaire**

Pour un patient avec des métastases ganglionnaires cliniquement fortement suspectes ou évidentes, un curage radical s'impose (43-44-45). En l'absence de la réalisation de la technique du ganglion sentinelle, le curage ganglionnaire reste cependant le traitement de référence en cas de macrométastases ganglionnaires cliniques ou radiologiques. Il consiste à retirer chirurgicalement l'ensemble des ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome et contenant des cellules cancéreuses (43-44-45).

La qualité et l'étendue du curage ganglionnaire représentent un facteur pronostique pour la survie, d'autant plus que le volume métastatique est important. Dans une revue de 548 patients avec curage radical, **Chan et al** a montré que, par exemple, pour un status N3 (≥ 4 ganglions métastatiques), la survie est significativement améliorée pour les curages emportant un plus grand nombre de

ganglions (43-44-45). Il se réalise selon 2 méthodes:

- Deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire.
- Un temps opératoire : adénectomie avec examen extemporané, puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire.

La technique chirurgicale est la même qu'il s'agisse d'un patient cliniquement N+ ou après détection d'un GS positif (43-44-45):

- Curage axillaire : résection des trois niveaux ganglionnaires en sectionnant en passant l'origine du muscle petit pectoral pour faciliter l'accès complet à la pyramide axillaire. Toute infiltration suspecte de structure vasculaire ou nerveuse implique sa résection.
- Curage inguino-crural : la technique réglée emporte tout le tissu cellulo-graisseux en bloc avec le fascia en avant des muscles, des vaisseaux et du nerf crural. Le muscle couturier (sartorius) est sectionné à son origine et transposé sur les vaisseaux.
- Le curage inguino-crural : Il emporte l'aponévrose fémorale superficielle et la crosse de la veine saphène interne avec tout le tissu cellulo-ganglionnaire en avant des vaisseaux fémoraux. Il peut être complété, si nécessaire, le long des vaisseaux iliaques externes après section de l'arcade crurale ou par une seconde voie d'abord rétro péritonéale. Il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur associé en l'absence d'adénopathie visible au scanner ou de ganglion palpable en per opératoire (ganglion de Cloquet).

Pour les autres aires ganglionnaires : il n'y a pour l'instant pas de description ni d'attitude concernant les aires de drainages ganglionnaires inhabituels telles que

cubitale, humérale, sous-clavière, poplitée ou sous-scapulaire.

- La métastaséctomie :

La résection chirurgicale d'une métastase isolée a démontré un avantage curatif important chez les patients qui présentent une métastase solitaire à un seul organe à l'exception du foie. (46)

- La radiothérapie:(47-48)

Le mélanome est considéré comme une tumeur relativement radio-résistante mais les patients peuvent tirer un bénéfice clinique du rayonnement de métastases symptomatiques alors la radiothérapie est habituellement utilisée comme traitement d'appoint pour l'utilisation de la thérapie systémique et elle est particulièrement utile chez les patients avec des métastases du système nerveux central. Les meilleures indications sont :

- Radiothérapie adjuvante:

La radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire N+ est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récurrence locale, et qui sont défini par la présence d'une rupture capsulaire, un nombre de ganglions positifs supérieur à 3 ou un ganglion de plus de 3 cm de diamètre. Elle est aussi indiquée en cas de curage ganglionnaire incomplet. Cette irradiation adjuvante diminue le risque de récurrence local, sans modification de la survie globale.

- Radiothérapie palliatives :

- ▶ **Les métastases osseuses hyperalgiques:** améliore la qualité de vie dans 70 à 80% des cas. La dose peut être 8 Gy en une fraction ou 30 Gy.
- ▶ **Les compressions médullaires.**
- ▶ **Les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables.**
- ▶ **Les métastases cérébrales multiples:** La radio-chirurgie stéréotaxique

et la radiothérapie du cerveau entier ont été utilisées seules et en combinaison au profil des patients dans cette situation clinique troublante (31–32).

► **Mélanome primitif:** Si risque de chirurgie défigurante.

Dans notre série La radiothérapie était indiquée en adjuvant sur l'aire ganglionnaire en cas de curage ganglionnaire incomplet en raison de l'inaccessibilité chirurgicale, diamètre plus de 3cm, nombre plus de 3 et effraction capsulaire. Alors que 3 cas ont bénéficié d'une radiothérapie pour des métastases cérébrale.

- **La chimiothérapie:**

La dacarbazine (DTIC) est la chimiothérapie de choix avec un taux de réponse de 16% (49–50). D'autres chimiothérapies, dont le cisplatine, le paclitaxel, le docétaxel et le témozolomide analogue DTIC, ont montré une activité dans cette maladie. Sur la base de leur activité en monothérapie, plusieurs chimiothérapies combinées ont été étudiées avec des résultats préliminaires qui semblaient prometteurs. Cependant, dans les essais randomisés de phase III, les deux schémas d'association de chimiothérapie les plus actifs, le cisplatine, la vinblastine et le DTIC (CVD) et le schéma de Dartmouth (DTIC, cisplatine, bis-chloroéthyl-nitroso-urea [BCNU] et tamoxifène), ne se sont pas révélés supérieurs au seul agent DTIC pour la survie globale. L'immunothérapie avec de l'interleukine (IL) –2 ou de l'interféron (IFN) a démontré des taux de réponse de 10% à 15% chez des patients correctement sélectionnés(51).

- **La thérapie ciblée: (49–50)**

La thérapie ciblée est également un domaine de développement prometteur en tant qu'agent unique, ou en combinaison avec la chimiothérapie. Les études menées à ce jour indiquent que les inhibiteurs de BRAF et MEK peuvent avoir un impact

important sur l'histoire naturelle du mélanome, même si ils ne semblent pas être curatifs comme agents simples.

L'inhibiteur de BRAF commercialisé en deux produits : Vemurafenib qui est un inhibiteur sélectif de la kinase BRAF approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2011, a démontré une amélioration de la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de métastase avancée, son indication est limitée aux patients avec une mutation BRAF V600E démontré par un test approuvé (49-50). Le deuxième produit commercialisé est Dabrafenib qui est un inhibiteur sélectif de BRAF, c'est une petite molécule disponible oralement et qui a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013, il a montré une amélioration de la survie sans progression en le comparant à la chimiothérapie. Aussi L'inhibiteur de MEK, commercialisé sous le nom Trametinib est un inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2 sous forme d'une petite molécule orale approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux en 2013 pour les patients inopérables ou en cas d'un mélanome métastatique avec BRAF V600E, il a été démontré l'amélioration de la survie sans progression en le comparant à la chimiothérapie(49-50).

Dans notre étude, 53.8% de patients ont bénéficié d'exérèse de la tumeur primitive associée à un curage ganglionnaire, 33% de patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante surtout lorsque ce dernier est incomplet, ou lorsqu'il existe une effraction capsulaire. Une radiothérapie était indiquée en adjuvant sur l'aire ganglionnaire en cas de curage ganglionnaire incomplet en raison de l'inaccessibilité chirurgicale, diamètre plus de 3cm, nombre plus de 3 et effraction capsulaire. Alors que 3 cas ont bénéficié d'une radiothérapie palliative sur des métastases cérébrales.

Une monochimiothérapie (le cisplatine, le paclitaxel, le docétaxel et le témozolomide) était indiquée dans 46% des cas, et en association avec la chirurgie de la tumeur primitive dans 24.3%. Chez trois malades de notre série le traitement par l'imatinib était indiqué car ils avaient la mutation CKit positive. Par contre aucun patient n'a bénéficié d'une immunothérapie type interféron, ou type anti PD1 ou anti PDL1 à cause de la non disponibilité de ces molécules au sein de notre structure hospitalière.

IX. La survie globale :

Étant donné que le mélanome à un stade précoce peut être enlevé chirurgicalement et a un bon pronostic à long terme, la détection et le diagnostic précoces sont les principaux facteurs de réduction de la mortalité. Cependant, le pronostic du mélanome avancé ou métastatique est extrêmement mauvais, le risque annuel de décès étant d'environ 20% au cours des 3 premières années et la durée de survie médiane d'environ 9 mois (52). Cependant, comme le mélanome a un pouvoir métastatique important par propagation hématogène et par manque de prise en charge efficace, les chances de survie au stade avancé et métastatique de la maladie sont extrêmement pauvres. Ainsi, la survie globale (SG) de cette maladie a progressé rapidement de 6 à 9 mois avec un taux de survie à 1 an rapporté varie de 30 à 60%; de plus, le taux de survie à 5 ans n'est que de 16% (53-54-55).

La durée médiane de survie la plus courte signalée, 5,3 mois, a été observée dans une étude d'Europe de l'Est portant sur 155 patients atteints de mélanome cutané; leur taux de SG à 1 an n'était que de 28% (56). Alors que dans une étude chinoise leurs résultats étaient en dehors de cette fourchette, le taux de survie à 1 an étant de 52%, et la survie médiane 13,5 mois (17). Dans notre série, nos résultats sont similaires aux données de la littérature avec une survie médiane de 11,014 mois

et un taux de SG à 1 an qui ne dépasse pas 25%.

X. Conclusions selon l'étude analytique :

Plusieurs études ont rapporté que les métastases viscérales sont un prédicateur indépendant d'un mauvais pronostic, alors que les métastases ganglionnaires, cutanées et sous-cutanées ne le sont pas (57-58).

Une étude de 1019 patients aux USA atteints de mélanome métastatique a montré que plusieurs sites métastatiques et métastases viscérales avaient eu un impact négatif sur la survie (59). Dans une étude polonaise, les métastases aux poumons et au foie ont eu une influence négative sur la SG selon une analyse univariée, mais n'ont pas été confirmées comme facteurs indépendants par analyse multivariée (60).

Nous avons atteint des conclusions similaires, les patients atteints de métastases multiples ayant une survie plus courte que celles avec des métastases uniques. Les patients avec des métastases ganglionnaires ou des métastases sous-cutanées avaient une survie médiane de 21.7mois, respectivement, par rapport à 11.6 mois pour ceux qui ont des métastases viscérales.

Une étude réalisée au Royaume-Uni a identifié la concentration élevée de LDH sérique comme un facteur de mauvais pronostic (61), et c'était le cas dans notre étude dont les résultats étaient presque significatifs ($p= 0.05$)

Nous avons donc identifié trois facteurs, à savoir, les métastases viscérales, les multiples sites métastatiques et le taux de LDH, comme prédicateurs négatifs de la survie chez les patients à mélanome métastatique. Il est donc essentiel de connaître l'impact favorable du diagnostic et du traitement précoces sur le pronostic et par conséquent sur la qualité de vie.

XI. Conclusions et recommandations:

Le mélanome est une tumeur agressive avec une mortalité élevée lorsqu'il est diagnostiqué à un stade avancé. Son incidence augmente considérablement partout dans le monde, ainsi que le taux de mortalité. Malgré des avancées thérapeutiques prometteuses, et qui sont des traitements capables de prolonger significativement la survie des patients atteints de métastases, le taux de mortalité reste de loin très élevé. Pour cette raison, la principale stratégie de réduction de cette dernière repose sur l'identification précoce de la tumeur primitive et des patients à risque de maladie métastatique.

Cette étude rétro-prospective visant à identifier les caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques des patients atteints de mélanome métastatique dans notre service au cours des dernières années.

L'analyse de notre étude a montré que le pronostic des patients atteints de mélanome cutané au stade métastatique diffère selon le site de métastase. Les patients présentant uniquement des métastases de peau ou des métastases sous-cutanées ayant le meilleur pronostic, suivis des patients présentant des métastases isolées des ganglions lymphatiques à distance isolées, suivis des patients atteints de métastases pulmonaires isolées. Les patients présentant des métastases hépatiques, osseuses ou cérébrales isolées ont un pronostic fâcheux.

Les patients présentant un site de métastase ont un pronostic mieux que les patients présentant des métastases à sites multiples.

L'analyse de notre travail indique également que la chirurgie peut conduire à de meilleurs résultats chez certains patients atteints de mélanomes cutanés métastatiques.

Notre analyse indique aussi que le curage ganglionnaire incomplet associé systématiquement avec une radiothérapie adjuvante peut conduire à de meilleurs résultats chez certains patients stade III.

Deux approches distinctes ont vu le jour pour essayer de prolonger la survie des patients atteints de mélanome métastatique: L'immunomodulation avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA4, et la thérapie ciblée avec des inhibiteurs de BRAF ou inhibiteurs de MEK pour le mélanome avec un gène BRAF muté, les dernières études ont montré que la combinaison des inhibiteurs de BRAF et les inhibiteurs de MEK pourrait améliorer la survie sans progression et éventuellement augmenter la survie globale, le choix de la thérapie doit être individualisé cas par cas en fonction de différents facteurs, tels que le statut de mutation BRAF, l'âge, les co-morbidités et la topographie des métastases alors que la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être utilisées pour soulager les symptômes sans impact significatif sur la survie des patients.

L'augmentation continue de l'incidence du mélanome, la gravité du pronostic de ce cancer lorsqu'il est diagnostiqué tardivement et l'identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir convergent fortement vers la nécessité de développer des mesures de prévention par l'éducation de la population générale sur la nécessité de protection solaire et la sensibilisation au mélanome et l'incitation au diagnostic précoce avec la formation des professionnels de santé.

Dans les séries marocaines, les malades viennent à un stade tardif, avec un indice de Breslow et un niveau de Clark élevés et des métastases ganglionnaires ou viscérales, ce qui reflète le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation et qui 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.

Dans notre contexte, il faut :

- ✓ Etablir un registre national mélanome: incidence à l'échelle nationale.
- ✓ Etablir un référentiel de PEC de mélanome adapté à notre contexte.
- ✓ Encourager la concertation pluridisciplinaire dans la PEC des mélanomes métastatiques: décision thérapeutique, lors de suivi.
- ✓ Défendre la nécessité d'approvisionnement de nouvelles molécules indiquées dans le traitement des mélanomes métastatiques et qui constituent un challenge économique pour nos systèmes de protection sociale.
- ✓ Améliorer les stratégies de prévention:
 - Intensifier les campagnes de sensibilisation et de dépistage.
 - Sensibilisation de la population sur la prévention : agir sur les FDR.
 - Formation et sensibilisation des médecins généralistes : dépistage de la lésion primitive.

XII. Limite de l'étude :

Nos résultats sont valables pour notre population ciblée (hospitalisée en dermatologie).

Parmi les limites de notre étude, il y a la taille de l'échantillon qui était petite ce qui a donné des résultats non significatifs ($P > 0.05$) quoique les pourcentages étaient très représentatifs et rejoignent les données de la littérature.

XIII. Perspectives :

Réaliser des études multicentriques plus larges et sur une plus grande Période.

Inclure les malades traités dans d'autres services : oncologie, radiothérapie traumatologie et ORL.

Résumé

Introduction

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les métastases lymphatiques s'associent dans 20% des cas. Le foie, les poumons et le cerveau représentent les sites les plus fréquents de métastases hématiques, bien que tout organe puisse être impliqué.

Le but de notre travail était d'établir le profil épidémiologique-clinique, histologique, évolutif et thérapeutique des cas de mélanome métastatique (MM) du service de dermatologie du CHU de Fès et de souligner les facteurs de survenue de ces métastases.

Méthodes

Une étude rétro-prospective colligeant tous les patients ayant mélanome cutané métastatique sur une durée de 10 ans du juin 2010 au janvier 2020 au sein du service de dermatologie CHU HASSAN II de FES. Les éléments épidémiologiques, cliniques, histologiques, évolutifs et thérapeutiques ont été recueillis à travers une fiche d'exploitation préétablie. Nous avons cherché l'association entre ces éléments et la survenue de métastases.

Résultats

L'âge moyen des malades était 61.15ans, 62% étaient de sexe masculin, le traumatisme était rapporté chez 41.5%, l'exposition solaire chronique chez 40,56%. 57% des malades consultaient pour une tumeur ulcéro-bourgeonnante avec un délai estimé à 20 mois et dont la localisation acrale était majoritaire dans 53,7%. Histologiquement les 2 formes nodulaire (46%) et acro-lentigineuse (34 %) étaient les plus fréquentes avec un indice de breslow plus de 2 mm dans 61% et le clark IV-

V dans 54,5% .Le bilan d'extension avait révélé des métastases ganglionnaires dans 75.6%, pulmonaire dans 49%, 19 % osseuse et 10 % cérébrales. Sur le plan thérapeutique, 53.8% de patients ont bénéficié d'exérèse de la tumeur primitive associé à un curage ganglionnaire, 17% de patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante surtout lorsque ce dernier est incomplet, ou lorsqu'il existe une effraction capsulaire. La chimiothérapie seule était indiquée dans 46% et en association avec la chirurgie de la tumeur primitive dans 24.3%, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement immunologique ou biologique à cause de la non disponibilité de ces molécules au sein de notre structure hospitalière.

Au terme d'évolution et de survie après 2ans de moyenne, 22 cas étaient décédés dont 18 cas étaient tous au stade de métastases viscérales, alors que 10 cas étaient perdu de vu.

Discussion

Le Mélanome cutané est une tumeur agressive et imprévisible avec un potentiel métastatique majeur. Les sites fréquemment envahis de métastases sont les ganglions, le poumon et le foie. Leur survenue est associée significativement au délai long de consultation, à un indice de Breslow supérieur à 4mm au moment du diagnostic positif, et par conséquent à la prise en charge malheureusement tardive de nos malades. Le MM a fait l'objet de plusieurs études et recommandations dans la littérature, et ceci suppose la difficulté thérapeutique de ces formes métastatiques de pronostic sombre. Dans notre contexte, le coût élevé du traitement immunologique et biologique constitue un véritable obstacle pour la prise en charge de nos patients.

Conclusion

Dans notre contexte, les campagnes de sensibilisation ainsi que le dépistage précoce du mélanome demeurent les principaux piliers de prise en charge, qui peuvent garantir un traitement curatif du mélanome et prévenir la survenue de métastases.

MELANOME METASTATIQUE : profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif.

- ADP palpable
- masse palpable
- Atteinte cutané et ADP

- signe Neurologique Digestifs pulmonaire Osseuse autre

- L'aspect de la lésion à l'examen initial :
- Macule plaque nodule tumeur

- La taille de la lésion :

- Siège : face tronc acrale unguéale inconnue

- Lésion satellite : métas en transit

- Métastase :

ADP : locorégionale distance

HSMG :

Douleur osseuse :

Déficit neurologique :

- Etude anatomopathologique :

- Forme anatomo-clinique :
- Autre variante histologique
- Indice de breslow
- Niveau de clark
- Ulcération
- Index mitotique
- Regression tumorale
- Embols vasculaires
- Invasion périnerveuse

Bilan d'extension : LDH écho des aires GG TDM CCTAP

- Extension à distance :

- ADP.....
- pulmonaire.....

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. El houari A. MÉLANOME CUTANÉ EXPÉRIENCE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS (À PROPOS DE 13 CAS). Pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine. Fes novembre 2016, p.41
- [2]. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:51-65.
- [3]. Vernadakis S, Rallis G, Danias N, et al. Metastatic melanoma of the gallbladder: an unusual clinical presentation of acute cholecystitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3434-6.
- [4]. Gorantla V, Kirkwood JM, Tawbi HA. Melanoma brain metastases: an unmet challenge in the era of active therapy. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:483-91
- [5]. Lopez M, Giacomini P, Carpano S: Melanoma. *Oncologia medica pratica*, pp 1565-1596. Società Editrice Universo, Roma, 2005.
- [6]. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC: The melanocytic proliferations. Wiley Liss, NewYork, 2001.
- [7]. Kosary CL, Altekruze SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin Using registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014;120 Suppl 23:3807-14.
- [8]. Korta DZ, Saggav, Wu TP, Sanchez M. Racial differences in skin cancer awareness and surveillance practices at a public hospital dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:312-
- [9]. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
- [10]. Coit DG, Thompson JA, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson 3rd WE, et al. Melanoma, version 4. 2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:621-9

- [11]. HAFID IMANE .REGISTRE HOSPITALIER DES CANCERS RESULTATS PRELIMINAIRES DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU HASSAN II FES (A propos de 5532 cas). Thèse N° 037/12. UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FAC DE MEDECINE ET DE PHARMACIE .FES. Maroc.
- [12]. elmahihakima .ETUDE CLINICO-EPIDEMIOLOGIQUE DES CANCERS CUTANES à propos de 240 cas .mémoire N°27/2017. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès,
- [13]. Gandhi SA, KamppJ.Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. Med Clin North Am. 2015 Nov;99(6):1323-35
- [14]. Bernard Guillot, Dr Aurélie Du-Thanh TUMEURS MALIGNES CUTANÉES ÉPITHÉLIALES ET MÉLANIQUES . LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 62 Février 2012.
- [15]. Zoe Apalla, Dorothee Nashan, Richard B. Weller, and Xavier Castellsagué.Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. DermatolTher (Heidelb). 2017 Jan; 7(Suppl 1): 5-19.
- [16]. WE Damsky et al .Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. Oncogene advance online publication, 3 June 2013; doi:10.1038/onc.2013.19.
- [17]. Mengze Hao^{1,2}& Gang Zhao^{2,3} & Xiaoling Du⁴ & Yun Yang^{1,2} & Jilong Yang^{1,2} Clinical characteristics and prognostic indicators for metastatic melanoma: data from 446 patients in north China. International Society of Oncology and Bio Markers (ISOBM) 2016.

- [18]. Ustine Warocquier. Données épidémiologiques des mélanomes cutanés à la Réunion en 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. ffdumas-01369508.
- [19]. J.-L Bulliard, R. G. Panizzon, F. Levi. Prévention du mélanome en Suisse: où en sommes nous?. La revue Médicale Suisse ; 3063: 1
- [20]. G. Napo Koura, P. Pitche, K. Tchangai-Walla, et al. Les cancers cutanés au Togo. Bull Cancer 1997; 84 (9): 877-9.
- [21]. El houari A. Aspects cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des mélanomes cutanés et muqueux au CHU Hassan II de Fès à propos d'une série prospective de 68 cas. Mémoire fin de spécialité: Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, juin 2015.
- [22]. Susan M Swetter, MD Director, Cutaneous Melanoma Clinical Pigmented Lesion and Melanoma Program, Professor, Department of Dermatology, Stanford University Medical Center and Cancer Institute, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System American Academy of Dermatology, Oct 14, 2014.
- [23]. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. J Invest Dermatol. Oct 2005;125(4):685-91.
- [24]. Byrd KM, Wilson DC, Hoyler SS, Peck GL. Advanced presentation of melanoma in African Americans. J Am Acad Dermatol. Jan 2004;50(1):21-4; discussion 142-3.
- [25]. DONALD W. SHENENBERGER, CDR, MC, USN, Cutaneous Malignant Melanoma: A Primary Care Perspective Naval Medical Center Portsmouth, Portsmouth, Virginia Am Fam Physician. 2012 Jan 15;85(2):161-168

- [26]. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC .Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. Arch Dermatol. Jun 2005;141(6):745–50
- [27]. J. F. Peko, M. honde, G. Moyen, C. Gombc–Mbalama. Mélanome cutané ; étude rétrospective de 270 observations à Brazzaville. Médecine tropicale 2003; 63: 6.
- [28]. F. Laveau, M. C. Picott, O. Dereure et al. Mélanome métastatique de primitif inconnu. Ann Dermatol Venereol 2001, 128 :893–8
- [29]. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172:902–8
- [30]. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathologic al features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann Surg. 1978;188:732–42.
- [31]. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The development al biology of primary human malignant melanomas. Semin Oncol. 1975;2:83–103
- [32]. Damak Tarak, Ben Hassouna Jamel, Hadiji Achraf et al. Le mélanome cutané: à propos de 200 cas. La tunisie Medicale – 2014 ; Vol 92 (n°08) : 542–546.
- [33]. Update and Review on the Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma ISSN 2227–903. www.mdpi.com/journal/healthcare Healthcare 2014, 2, 234–249; doi:10.3390/healthcare202023
- [34]. Ana Carolina Figueiredo Pereira Cherobin. Prognostic factors for

- metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):19–26.
- [35]. Bostanci O, Kartal K. Liver metastases of unknown primary. *Malignant Melanoma.* 2014;2014:131708
- [36]. Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, Laufer-Perl M, Wasserman A, Sella T, et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:439–43.
- [37]. News from the American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, eighth edition, just released by American Joint Committee on Cancer (AJCC)2018.
- [38]. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*2000;18:158–66.
- [39]. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527–34.
- [40]. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2019, Vol. 11: 1– 16
- [41]. Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010. *Chin J Cancer.* 2014;33(8):402–5.
- [42]. C. Longvert, P. Saiag / melanoma update. 0248-8663/© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier

Masson SA

- [43]. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Judging the therapeutic value of lymphnode dissections for melanoma. *J Am CollSurg* 2000 ; 191 : 16–23.
- [44]. Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Référentiel régional. Prise en charge des mélanomes cutanés, version 2, novembre 2011, p.14
- [45]. FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al Mélanome. *Cancers « données générales, diagnostic et traitement »*. Rabat 2016, p. 250–277.
- [46]. Laura M. Enomoto, MSc, MD*, Edward A. Levine, MD, Perry Shen, MD, Konstantinos I. Votanopoulos, MD, PhD .Role of Surgery for Metastatic Melanoma. 0039–6109/19/^a 2019 Elsevier Inc. All rights reserved
- [47]. FZ. Belgnaoui, K. Setti, A. Al Bouzidi et al Mélanome. *Cancers « données générales, diagnostic et traitement »*. Rabat 2016, p. 250–277
- [48]. GUILLOT Bernard, et al . ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU MELANOME STADE I à III. la Société Française de Dermatologie 2016 .
- [49]. (chapitre PEC) Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *TherAdv Med Oncol* 2019, Vol. 11: 1– 16
- [50]. Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. *Rev Med Interne* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.005>
- [51]. Gustavo Schvarts man. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2019, Vol. 11: 1–16 DOI: 10.1177/ 175883591985166
- [52]. Cascinelli N, Heerlyn M, Schneeberger A, Kuwert C, Slominski A, Armstrong C, et al. What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing melanoma *Exp Dermatol*. 2000;9: 439–51

- [53]. Bostanci O, Kartal K. Liver metastases of unknown primary. Malignant Melanoma. 2014;2014:131708.
- [54]. Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010. Chin J Cancer. 2014;33(8):402-5
- [55]. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. Eur J Cancer. 2011;47:2150-7
- [56]. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. J Med Life. 2014;7: 572-6.
- [57]. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer. 1997;79:2345-53
- [58]. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: apooled analysis of eastern cooperative oncology group trials. J Clin Oncol. 2000;18:3782-93.
- [59]. Philippart P, da Costa PM, Heymans O, Pector JC, de Saint-Aubin N, Andry G. Metastatic involvement of ceco-appendicular segment: a diagnosis of right lower quadrant abdominal pain in
- [60]. Cybulska-Stopa B, Skoczek M, Ziobro M, Switaj T, Falkowski S, Morysinski T, et al. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage iii and iv. Contemp Oncol (Pozn). 2012;16:532-45.

- [61]. Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, et al. Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2015;51:2785-91.
- [62]. National cancer institute. Melanoma Treatment (PDQ®) November 7, 2014
Disponible sur :
(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/p.4>).
- [63]. Dongxiao Zhanget al. Surgery of primary tumor improves the survival of newly diagnosed metastatic melanoma: a population-based, propensity-matched study . *Cancer Management and Research* 2019;11 339-346.