



TRAITEMENT ET PRONOSTIC DES MELANOMES MALINS DU TRACTUS GENITAL A PROPOS DE 10 CAS

Mémoire présenté par :

Docteur TAGHZOUTI Hanae

Née le 26/04/1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ

Option : Gynécologie-obstétrique

Sous la direction du Professeur : BOUCHIKHI Chahrazed

Pr BANANI ABDEL AZIZ
Chef de Service
Gynécologie et Obstétrique 1
HOPITAL MÈRE ET ENFANT
HASRAN II - FES

Session juin 2024

Dr. BOUCHIKHI CHAHRAZEN
PROFESSEUR
Gynécologie - Obstétrique
CHU HASSAN II - FES
INPE: 141/42175

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	10
MATERIEL ET METHODES.....	12
OBSERVATIONS ET RESULTATS.....	14
DISCUSSION.....	38
I. DEFINITION.....	39
II. MELANOCYTES ET MELANOGENESE.....	39
III. MELANO-ONCOGENESE.....	42
IV. EPIDEMIOLOGIE.....	46
A. Prévalence – mode de survenue.....	46
1. Mélanome vulvaire.....	46
2. Mélanome vaginal.....	47
3. Mélanome du col utérin.....	48
B. Facteurs pathogéniques du mélanome malin primitif du tractus génital féminin	49
1. Facteurs hériditaires.....	49
2. Facteurs raciaux	49
3. Facteurs immunitaires.....	50
4. Lésions précancéreuses.....	50
V. DIAGNOSTIC POSITIF.....	50
A. Symptomatologie clinique.....	50
1. Mélanome vulvaire.....	50
2. Mélanome vaginal.....	51
3. Mélanome du col utérin.....	52
B. Examen clinique.....	52
1. Examen gynécologique.....	52
2. Examen des aires ganglionnaires.....	53
3. Examen somatique.....	53

C.	Paraclinique.....	54
1.	Principe et intérêt de la biopsie – exérèse.....	54
2.	Etude anatomopathologique.....	54
a.	L'examen macroscopique.....	54
b.	L'examen microscopique.....	55
c.	Les critères de malignité.....	55
d.	Classification.....	55
e.	L'analyse immuno–histochimique et biologie moléculaire.....	55
VI.	BILAN D'EXTENSION.....	57
A.	Radiographie du thorax et échographie abdominale.....	59
B.	La Tomodensitométrie.....	59
C.	L'imagerie par résonance magnétique.....	59
D.	L'échographie des aires ganglionnaires inguinales bilatérales	
E.	La TEP/FDG et la TEP/CT.....	60
F.	Les marqueurs tumoraux.....	60
VII.	CLASSIFICATIONS.....	61
VIII.	TRAITEMENT.....	64
A.	But.....	64
B.	Moyens thérapeutiques.....	64
1.	Chirurgie.....	65
2.	Curage ganglionnaire avec recherche et analyse du ganglion sentinelle.....	65
3.	Chimiothérapie.....	67
4.	Radiothérapie	67
5.	Traitements en cours d'évaluation.....	68
C.	Indications thérapeutiques.....	75
1.	Traitement du mélanome malin vulvaire.....	75
a.	Chirurgie.....	75
b.	Curage ganglionnaire.....	76

c. Radiothérapie.....	77
d. Chimiothérapie.....	78
e. Immunothérapie.....	78
2. Traitement du mélanome malin vaginal.....	79
a. La chirurgie.....	79
b. La radiothérapie.....	81
c. La chimiothérapie et l'immunothérapie.....	82
3. Traitement du mélanome malin du col utérin.....	82
a. La chirurgie.....	82
b. La radiothérapie.....	83
c. La chimiothérapie.....	84
d. L'immunothérapie.....	84
D. Surveillance post thérapeutique du mélanome du tractus génital.....	84
1. Surveillance clinique.....	85
2. Surveillance radiologique.....	85
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	85
A. Mélanome malin vulvaire.....	85
B. Mélanome malin vaginal.....	87
C. Mélanome malin du col utérin.....	88
X. CONCLUSION.....	90
RESUME.....	92
SUMMARY.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	95

LISTE DES ABREVIATIONS

18F-FDG	: 2Fluoro-2-Desoxy-D-Glucose marqué au fluor 18
AC	: anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucleique
ADP	: Adénosine diphosphate
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPC	: Adénosine monophosphate cyclique
ANT	: Antérieur
Anti gp100	: Antigène glycoprotéine 100
APAF-1	: Apoptic protease activating factor1
ATCD	: Antécédents
BCG	: Bacilli camette guerin
Bpm	: battement par minute
BRAF	: Rapidly accelerated fibrosarcoma
C.O	: Contraceptif orale
CD	: Cluster of differentiation
CDK4	: Cyclin-dependent kinase 4
CDKN2A	: Cyclin-dependant kinase Inhibitor A2
CHU	: Centre hospitalier universitaire
Cm	: Centimètre
CO2	: Dioxyde de carbone
CT	: Computerized tomographie
CTLA4	: Cytotoxic T Lymphocyte T associated molecule 4
Dte	: Droite
EMA	: Antigène épithéliale membranaire
GB	: Globules blancs
GCS	: Score de Glasgow
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GS	: Ganglion sentinelle

Hb	: Hémoglobine
HD	: Hémodynamique
HES	: Hématoxyline-Eosine -safran
HLA	: Human leucocyte antigen
HMB45	: Marqueur mélanique
IB	: Indice de Breslow
IFN	: Interféron
IL2	: Interleukine 2
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
KIT	: Inhibiteur de la tyrosine kinase
Lat	: Latéral
LM	: Forme lentigineuse
m ²	: mètre carré
MART-1	:Melanoma Associated Antigen Recognized by T cells
MC1R	: Melanocortin 1 receptor
MHz	: Mégahertz
MiTF	: Facteur de transcription de la microphthalmie
MM	: Mélanome malin
Mm	: Millimètre
MSH	: Melanocyte stimulating hormone
N°	: Numéro de cas
NF1	: Neurofibromin 1
NFS	: Numération formule sanguine
NM	: Forme nodulaire
PEC	: Prise en charge
PKA	: Protéine d'activation kinase A
PLQ	: Plaquettes
PS100	: Protéine S 100
PTEN	: Phosphatase and tensin homologue
Rb1	: Gène de rétinoblastome
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT	: Radiothérapie
Rx	: Radiographie

SA	: Semaines d'aménorrhées
SMM	: Forme superficielle extensive
SORS	: Standards options recommandations
T.R	: Toucher rectal
T.V	: Toucher vaginal
T°	: Température
TA	: Tension artérielle
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Taux de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
TIL	: Tumor infiltrating lymphocyte
TNM	: Tumors Nodes Metastases
TP	: Taux de prothrombine
TP53	: Tumor protein 53
TR	: Toucher rectal
TV	: Toucher vaginal
UI	: Unité
UICC	: Union international contre le cancer
UV	: Ultra-violets

INTRODUCTION

Le mélanome primitif de l'appareil génital féminin est une tumeur extrêmement rare et représente moins de 2% de l'ensemble des mélanomes. C'est une tumeur agressive de la peau et des muqueuses qui se développe au dépend des mélanocytes.

Ses localisations muqueuses sont diverses notamment la cavité orale, l'anus, la conjonctive et plus rarement au niveau de la muqueuse génitale féminine. Le mélanome malin des muqueuses est une tumeur extrêmement rare, Il ne représente que 0,03% de l'ensemble des cancers [1].

Quand le mélanome malin primitif est de localisation génitale, il survient au niveau du vagin et de la vulve, plus rarement au niveau du col utérin. Les mélanomes primitifs vulvaires, vaginaux et cervicaux sont dus à la persistance de façon aberrante des mélanocytes dans la muqueuse du tractus génitale féminin lors de leur migration de la crête neurale vers l'épiderme.

Le diagnostic est souvent initialement méconnu et se fait à un stade tardif suite à l'apparition de métrorragies ou à la palpation d'une masse génitale. Son évolution est défavorable avec des métastases viscérales fréquentes et une survie très courte.

Nous rapportons dans notre travail Dix observations de mélanome primitif du tractus génital féminin. Notre objectif est d'analyser les facteurs épidémiologiques, cliniques thérapeutiques, évolutifs et pronostic de cette pathologie.

MATERIEL ET METHODES

De Janvier 2009 à Décembre 2023, parmi les patientes prises en charge au service de Gynéco-Obstétrique I du CHU HASSAN II de Fès pour cancer du tractus génital, Dix patientes avaient un mélanome primitif avec des localisations différentes, deux cas de mélanome primitif vulvaire, six cas de mélanome primitif vaginal et deux cas de mélanome primitif du col utérin.

Dans cette étude rétrospective, on a précisé les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques chez nos malades, cependant, les données évolutives n'ont pu être précisées chez toutes nos patientes.

OBSERVATIONS ET RESULTATS

I. Première observation :

Il s'agit de Mme L.Y âgée de 64 ans, mariée, 9ème geste, 9ème pare, ayant sa ménarche à l'âge de 14 ans, ménopausée à l'âge de 52 ans. Connue hypertendue depuis 3 ans sous inhibiteur calcique avec mauvaise observance thérapeutique sans antécédents personnels ou familiaux de mélanome.

La patiente a consulté en privé pour des métrorragies post ménopausiques. Elle a bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, le résultat anatomopathologique n'a pas révélé de processus tumoral ni de signes d'hypertrophie endométriale. L'évolution était marquée par la persistance de douleurs pelviennes intermittentes sans autres signes urinaires ou digestifs associés, ce qui a motivé la patiente à consulter dans notre formation.

L'examen clinique à l'admission trouvait une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec IMC correcte L'examen gynécologique a révélé à l'inspection un aspect atrophique de la vulve, avec la présence d'une tumeur d'aspect bleuâtre, ferme, faisant 3/2 cm au niveau du clitoris (figure 1). Au spéculum la tranche vaginale était d'aspect normal, le TV n'a pas objectivé de sensibilité ou de masse pelvienne. L'examen des aires ganglionnaires a trouvé de multiples adénopathies (ADP) centimétriques et fixes inguinales bilatérales. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

La biopsie de la lésion clitoridienne a été réalisée et dont l'étude anatomopathologique a révélé une prolifération fusocellulaire faite de cellules atypiques exprimaient fortement l'anticorps anti Melan A, anti PS100, et le CD117 (Voir figure 2 et 3). Le diagnostic de mélanome malin de la vulve a été retenu.

L'examen ophtalmologique ainsi qu'un scanner TAP étaient normaux, donc le diagnostic de mélanome malin primitif de la vulve a été retenu.

La décision de la RCP était de réaliser une vulvectomie totale avec curage ganglionnaire inguinale bilatéral. L'examen anatomopathologique de la pièce a montré la même prolifération retrouvée sur la biopsie, le curage ganglionnaire a ramené 2 ganglions métastatiques sur 7 à droite et un ganglion métastatique sur 4 à gauche.

Un mois après l'acte opératoire, l'évolution a été marquée par l'apparition de multiples lésions sous cutanées au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen et au niveau du thorax, en faveur de métastases cutanées du mélanome vulvaire. Une TDM-TAP a mis en évidence des localisations secondaires, ganglionnaires, péritonéales, surrénaliennes gauches et cutanées. La décision thérapeutique a été de mettre la patiente sous chimiothérapie à base de cisplatine ou carboplatine mais la patiente a refusé le traitement et elle a été perdue de vue.



Figure 1: Tumeur clitoridienne ferme et bleuâtre

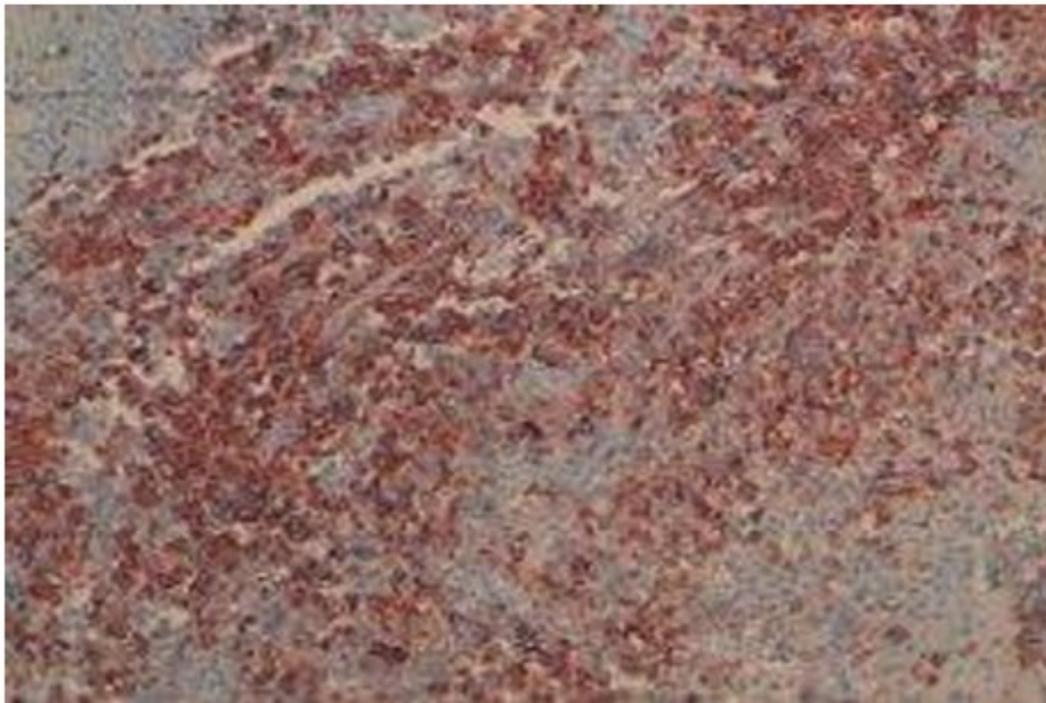


Figure 2: marquage des cellules néoplasiques par le MELAN A

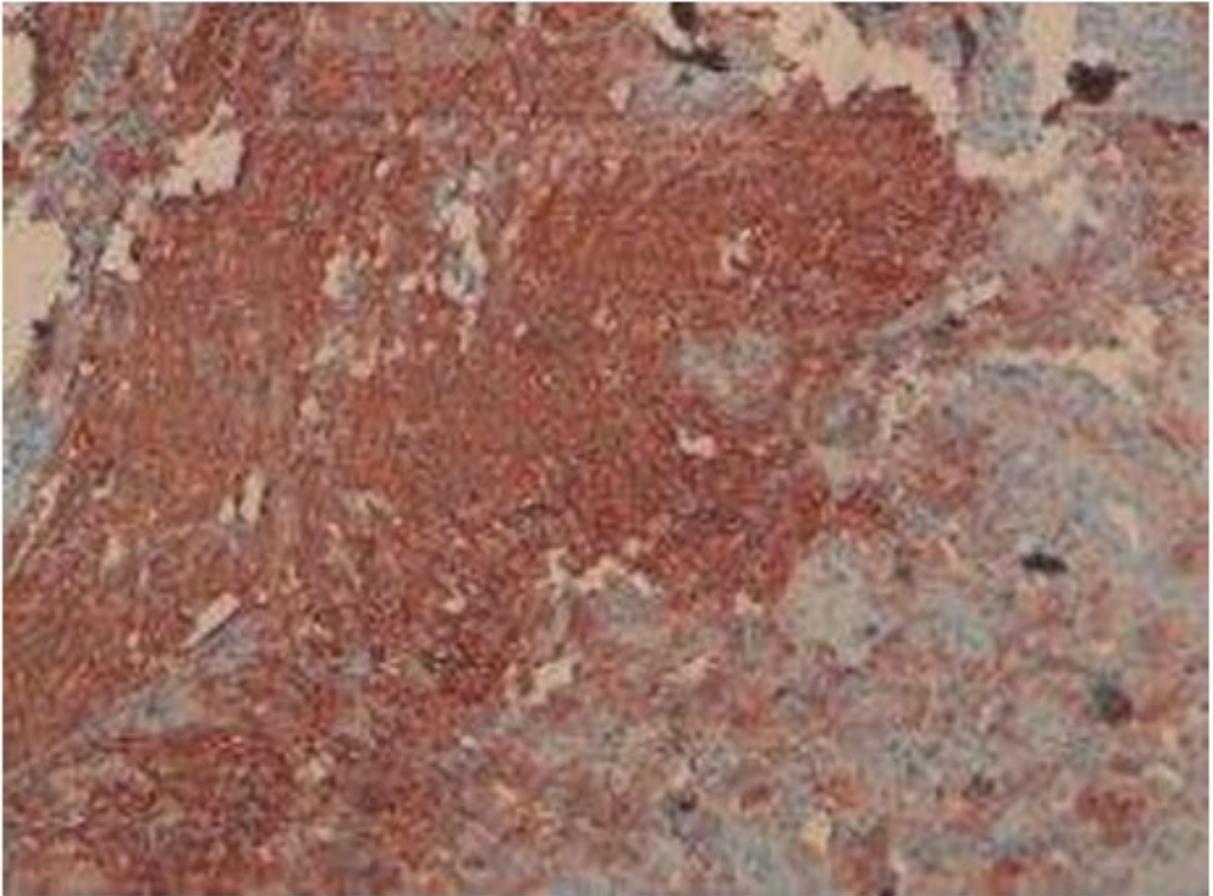


Figure 3: marquage des cellules néoplasiques par le CD117

II. Deuxième observation :

Il s'agit de Melle R.K, âgée de 46 ans, célibataire, nulligeste, ayant ses ménarches à l'âge de 13 ans avec un cycle régulier, sans notion de prise de contraception orale, appendicectomie il y'a 20 ans, et ayant comme ATCD familiaux un frère décédé par cancer du côlon. Par ailleurs, la patiente n'a pas d'ATCD personnels ou familiaux de mélanome. Le début de sa maladie remontait à 5 mois avant sa consultation, où la patiente a présenté des ménométrorragies de faible abondance, faites de sang noirâtre, avec des douleurs pelviennes à type de pesanteur, ces douleurs n'avaient pas d'irradiation particulière. L'anamnèse n'a pas retrouvé d'autres signes urinaires ou digestifs associés. Le tout évoluant dans un contexte d'AEG et d'apyrexie.

L'examen général trouvait une patiente consciente, GCS à 15, stable sur le plan HD, ses conjonctives étaient légèrement décolorées, normo tendu normo carde, L'IMC correcte. L'examen gynécologique a révélé à l'inspection une trophicité vulvaire normale, le toucher vaginal et le spéculum n'ont pas été réalisés car la patiente se disait vierge. Le toucher rectal a objectivé un utérus augmenté de taille faisant environ 12 SA avec la perception d'une masse vaginale mal limitée difficile à caractériser. L'examen des seins était normal, les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen somatique était sans anomalie. Un bilan biologique de retentissement a été réalisé, qui a révélé une anémie hypochrome microcytaire (Hb à 8,2 g/dl) ; La patiente a reçu 3 culots globulaires. Une échographie pelvienne sus pubienne a objectivé un utérus de contours réguliers, la ligne d'interface est non vue avec la présence d'une image échogène arrondie de 13,9/13 ,6 cm prolabée dans le vagin, les deux ovaires droit et gauche vus et normaux, le cul de sac de douglas était libre. Une TDM-AP (figure 4) a objectivé la présence de 2 masses pelviennes

dont la première est vaginale et la deuxième utérine mesurant respectivement 80×85mm et 95 ×140 mm de diamètre, associées à des ADP locorégionales hétérogènes mesurant pour la plus grande 26mm de petit axe, d'allure secondaire.

La décision était de réaliser un bistournage de la masse vaginale, la patiente fut admise au bloc opératoire, sous rachianesthésie et en position gynécologique, l'exploration par un spéculum de vierge, a noté la présence d'un processus noirâtre faisant environ 10 cm de grand axe, adhérent à la paroi vaginale antérieure et latérale droite à 1,5 cm de l'orifice vulvaire (envahissement du 1/3 inférieur du vagin), la biopsie du processus a été réalisée avec obtention de plusieurs fragments tissulaires. Le résultat anatomopathologique était en faveur d'une prolifération tumorale maligne, les cellules tumorales sont disposées de façon anarchique autour de nombreux vaisseaux dilatés avec la présence de nombreux foyers hémorragiques et nécrotiques. L'immunomarquage présentait une expression cytoplasmique franche et diffuse de la PS100 et de la mélan A témoignant de la nature mélanocytaire de la prolifération. Le diagnostic de mélanome vaginal a été posé.

Le bilan d'extension comprenait un examen dermatologique complet et un examen ophtalmologique revenant normaux, une TDM-TAP a objectivé des ADP locorégionales, avec la présence d'un nodule pulmonaire scissural gauche spiculé très suspect. Le diagnostic d'un mélanome primitif du vagin métastatique a été retenu.

La décision de la RCP était de démarrer la chimiothérapie à base de DACARBAZINE devant un mélanome primitif du vagin métastatique, cependant la patiente est décédée après un recul de 1 mois avant de démarrer la chimiothérapie.

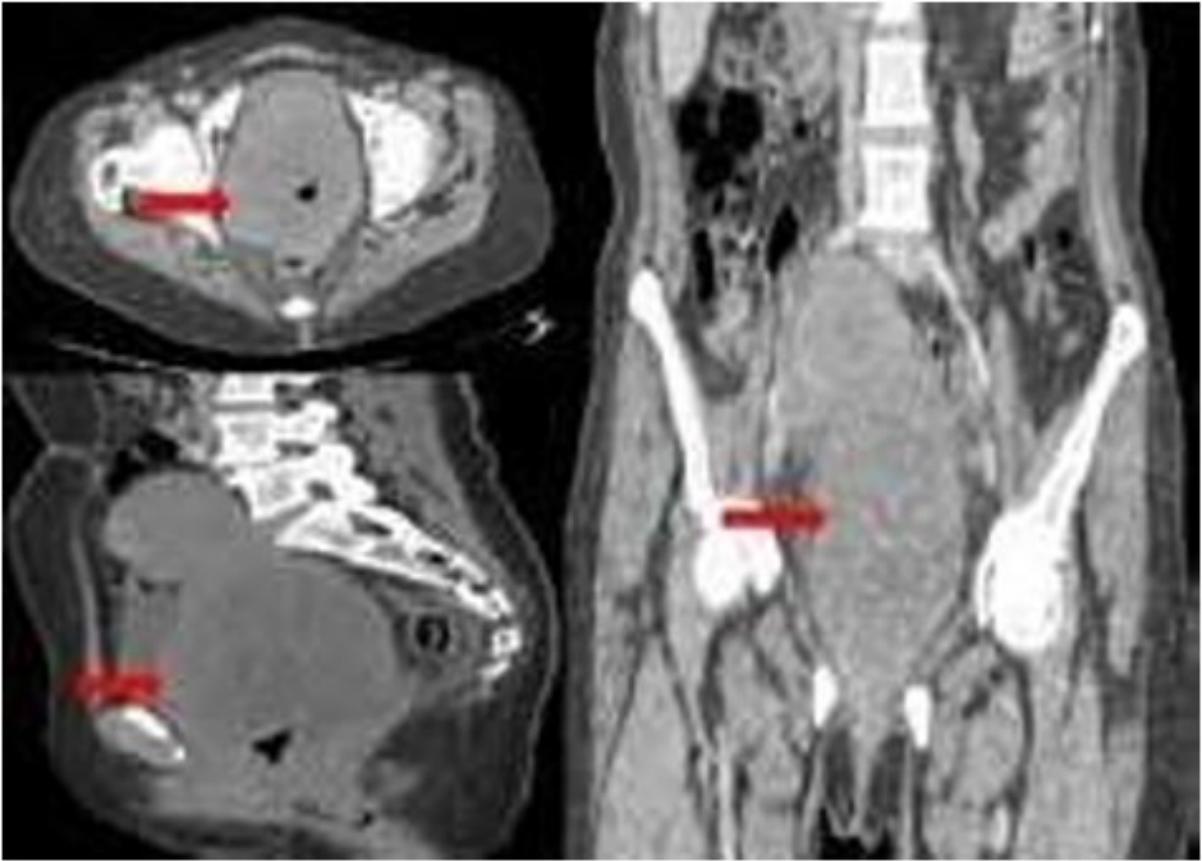


Figure 4: Coupes axiales d'une TDM pelvienne avec reconstruction dans le plan coronal et sagittal montrant une masse bilobé centrée dans l'utérus, contenant des calcifications. La masse est bien limitée déplaçant la vessie en avant et le sigmoïde en arrière.

III. Troisième observation :

Il s'agit de Melle F.C âgée de 45 ans, célibataire, nulligeste, ayant ses ménarches à l'âge de 12 ans avec un cycle régulier de 5jours /28 jours, sans notion de prise de contraception orale. La patiente n'a pas d'antécédents particuliers et notamment pas d'ATCD personnels ou familiaux de mélanome.

Le début de sa maladie remontait à 3 mois avant sa consultation par l'apparition progressive de métrorragies de moyenne abondance faites de sang cailloté avec des leucorrhées verdâtres nauséabondes sans douleurs pelviennes ni troubles urinaires ou digestifs associés, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. La patiente a consulté au sein de notre service pour prise en charge.

A l'admission, patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique : normo tendu normo corde apyrétique, L'IMC à 20. L'examen gynécologique a révélé à l'inspection un aspect eutrophique de la vulve, des grandes et des petites lèvres avec une pilosité et une pigmentation normales, l'examen au spéculum et le T.V n'ont pas été réalisés car la patiente se disait vierge. Le TR a objectivé une tonicité sphinctérienne normale, une muqueuse anale lisse régulière ne saignant pas au contact, avec perception d'une masse irrégulière, mal limitée, de consistance ferme refoulant la paroi antérieure du rectum. L'examen des seins était normal et les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen somatique était sans particularité notamment l'examen cutanéomuqueux.

Un bilan biologique a été réalisé revenu normale Une échographie pelvienne a objectivé un utérus de taille et d'aspect normaux, ligne de vacuité en place avec la présence d'une masse tissulaire échogène rétro-utérine faisant 60/45mm en

continuité avec l'utérus, l'endomètre est fin, les deux ovaires droit et gauche sont vus, sans anomalie échographique.

La Décision était de compléter par une IRM pelvienne (figure5) qui a mis en évidence un volumineux polype endovaginal prenant naissance au niveau du col utérin avec une extension paramétriale proximale gauche et un contact intime avec la paroi anorectale. La patiente a été admise au bloc opératoire, sous une rachianesthésie, en position gynécologique. A l'inspection, on notait la présence au niveau du col utérin d'une masse tissulaire faisant 6cm, noirâtre, nécrosée, friable, fétide. Une résection de la masse a été réalisée jusqu'à sa base. L'analyse histologique et immunohistochimique de la pièce était en faveur d'un mélanome malin cervical (figure 6).

Le bilan d'extension comprenait un examen dermatologique complet et un examen ophtalmologique qui étaient négatif ; mais la TDM thoraco abdomino-pelvienne a objectivé des micronodules pulmonaires d'allures secondaires avec une thrombose veineuse iliaque droite. Le diagnostic d'un mélanome primitif du col utérin a été retenu.

Devant un mélanome primitif du col utérin localement avancé métastatique, la décision était de démarrer la chimiothérapie palliative à base de dacarbazine (Déticène). La patiente a reçu 6 cures avec une bonne tolérance clinico-biologique. La patiente a été revue la dernière fois le 09/04/2013 avec une TDM TAP de contrôle objectivant la progression de la masse utérine et l'apparition de deux lésions hépatiques, la décision était d'introduire l'Imatinib mais la patiente est décédée avant de démarrer l'immunothérapie.



Figure 5: IRM pelvienne : coupe sagittale pondérée T1 montrant une masse vaginale en continuité avec le col utérin

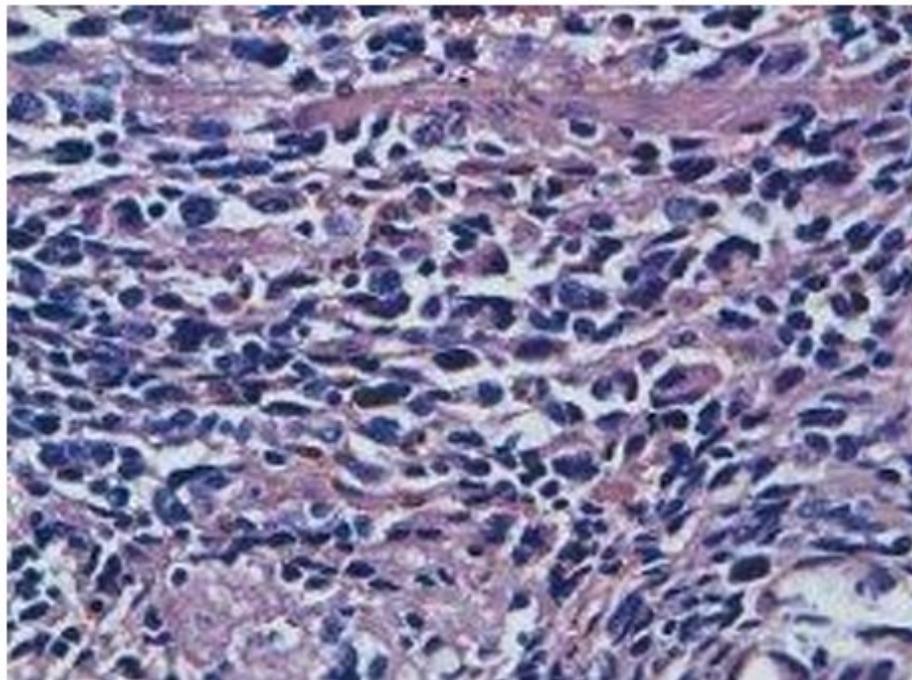


Figure 6: coupe histologique au niveau du col utérin en faveur d'une prolifération indifférenciée faite de cellules en nappes diffuses comportant du pigment brunâtre en intra-cytoplasmique avec des atypies cyto-nucléaires manifestes à fort grossissement (HESx40)

IV. Quatrième observation :

Il s'agit de Mme N.L âgée de 76 ans, diabétique sous insuline, G10 P7 (7 accouchements par voie basse 3 fausses couches), ayant ses ménarches à l'âge de 13 ans avec un cycle régulier ménopausée depuis 20 ans, consulte pour des métrorragies de faible abondance depuis 1 an.

A l'examen clinique : SP+TV : présence d'une masse ulcéro- bourgeonnante blanchâtre de 4 cm de grand axe au niveau du culs de sac vaginal droit, col d'aspect macroscopiquement normal. Biopsie de la masse vaginale+ étude IHC faite : mélanome achromique infiltrant le vagin.

Un examen dermatologique complet est revenu sans particularités.

TDM -TAP : processus tumoral vaginal au dépend de la paroi vaginale droite de 30*30*50 mm, pas de lésion secondaire à l'étage thoraco abdomino pelvien. Permettant ainsi de retenir le diagnostic d'un mélanome primitif du vagin après examen anatomopathologique.

Patiente est perdu de vue.

V. Cinquième observation :

Il s'agit de Mme F.B une patiente âgée de 75 ans, ménopausée depuis 20 ans se plaignait de leucorrhée fétide et de métrorragie de faible abondance, apparue pour la première fois il y a 2 ans. Sans antécédents médicaux ni chirurgicaux. Antécédents familiaux sans particularité.

Lors de l'examen, une lésion nodulaire a été ressentie dans la paroi postérieure près du col de l'utérus une deuxième lésion présente dans la partie postérieure du vagin au tiers distal. Le plus grand diamètre de la lésion était de 1,5 à 2 cm et saignait facilement au contact (figure 7). L'examen physique général a été normal. Une biopsie de la lésion est revenue en faveur d'un mélanome malin. Au microscope, l'épithélium pavimenteux a été ulcéré et infiltré par les cellules néoplasiques. Le schéma de croissance de la tumeur nodulaire était à la fois pseudo glandulaire et solide.

La tomodensitométrie montrant des métastases cérébrales et pulmonaires avec un envahissement du plancher pelvien la patiente est décédée 10 jours plus tard avant de recevoir son traitement.



Figure 7: première lésion dans la paroi postérieure près du col de l'utérus et une deuxième lésion présente dans la paroi postérieure du vagin au tiers supérieur.

VI. Sixième observation :

Il s'agit de Mme M.F, Patiente âgée de 53 ans, multipare, sans antécédents médicaux, ayant comme ATCD chirurgical une hystérectomie pour utérus polomyomateux au privé en 2019, anapath non documentée. Sans antécédents personnels ou familiaux de mélanome. Se plaignait de prurit vulvaire la motivant à consulter dans notre formation pour prise en charge.

L'examen clinique trouve une patiente OMS à 0, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. A l'examen gynécologique, à l'inspection vulvaire présence d'une lésion au niveau de la petite lèvre gauche, noirâtre, arrondie bien limitée faisant 01 cm (Figure 8). Au spéculum, le col était d'aspect macroscopiquement normal sans aucune lésion vaginale visible. Au toucher vaginal, le col était de consistance normale avec des parois vaginales souples.

La patiente a bénéficié d'une biopsie de la lésion vulvaire dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur Aspect histologique d'un processus carcinomateux peu différencié et infiltrant de la vulve, Pas vu d'embolie néoplasique ou d'engrainements péri nerveux dans la limite des fragments examinés.

Une IRM pelvienne a été réalisée objectivant un processus lésionnel vulvaire de la grande lèvre gauche, étendu sur environ 10 mm de grand axe et 5 mm en profondeur. Absence d'adénopathies inguinale ou iliaque.

La décision était de réaliser un e vulvectomie totale avec curage inguinal bilatéral dont l'étude anapath est revenue en faveur d'un Aspect histologique et immunohistochimique compatible avec un mélanome nodulaire. Le diagnostic de mélanome vulvaire a été retenu.

Un bilan d'extension fait de TDM TAP a été réalisé en post opératoire objectivant Aspect scanographique en faveur de lymphocèles post-opératoires des parties molles périnéales antérieures sans résidu tumoral nettement visible et au niveau inguinal en bilatéral, et absence d'autre anomalie aux différents étages TAP.

La décision de la RCP était d'adresser la patiente en radiothérapie ou la patiente est restée sous surveillance sans signe de récurrence.



Figure 8: lésion noirâtre au dépend de la petite lèvre gauche

VII. Septième observation :

Il s'agit de madame Z.AI âgée de 69 ans, cinquième geste cinquième pare, ménopausée depuis 20 ans, ayant comme antécédent une cardiopathie, une HTA et un diabète sous traitement. Sans antécédents chirurgicaux ni antécédent personnel ou familial de mélanome. Ayant consulté initialement pour prise en charge de métrorragies post ménopausiques associées à une sensation de boule intravaginale.

L'examen général trouve une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique, OMS = 0, IMC à 32,6 kg/m². L'examen gynécologique trouve à l'inspection (figure 9) Perception à travers la fourchette vaginale d'une lésion ulcéro-bourgeonnante faisant 3,5 cm polylobée, semblant être en continuité avec le bord postérieur de la paroi du méat urétral. Au spéculum et au toucher vaginal le col est d'aspect macroscopiquement normal et de consistance normale avec présence d'une lésion du 1/3 inférieur de la paroi vaginale polylobée saignante au contact mesurant 3,5 cm dure à base d'implantation semblant être en continuité avec la paroi vaginale antérieure et le méat urétral.

La patiente a bénéficié d'une biopsie de la lésion vaginale dont l'examen anatomopathologique et revenu en faveur d'un mélanome. Une IRM pelvienne a été réalisée objectivant une lésion tumorale de l'extrémité inférieure du vagin mesurant 42mm de grand axe (figure 10), envahissant le méat urétral et le muscle pubo-sacré et associée à deux adénopathie inguinales bilatérales suspectes.

La TDM TAP faite dans le cadre du bilan d'extension a objectivé une lésion d'environ 2 cm, hypodense, bombant dans la lumière du 1/3 inférieur du vagin avec

présence d'un ganglion atypique antérieur gauche, mesurant 16 mm de petit axe sans localisations secondaires à distance

La chirurgie est jugée non faisable avec décision de la RCP d'adresser la patiente pour radiothérapie ayant bénéficié d'une irradiation de 46Gy.

L'examen clinique a objectivé une régression importante de la lésion vaginale (figure 11) puis une IRM de contrôle a été réalisée objectivant Aspect IRM en faveur d'un petit résidu tumoral de la paroi antérieure du tiers inférieur du vagin de 13 x 06 mm de diamètres versus 45 x 40 x 30 mm avec Régression totale des deux adénopathies inguinales bilatérales.

La TDM TA de contrôle a objectivé la Présence à l'étage thoracique de 2 petits foyers d'épaississement nodulaire de la plèvre en regard des lobes supérieur et inférieur droits, de signification incertaine, pouvant être d'origine séquellaire. Ils sont à surveiller vu le contexte à risque. Pas de lésion suspecte à l'étage abdominopelvien avec absence notamment d'ADP abdominopelviennes et inguinales.

Devant les données actuelle une chirurgie a été jugée faisable avec risque d'incontinence urinaire définitive ou de cystostomie. Le geste a été refusé par la patiente. Patiente fu réadressée en radiothérapie ou un complément de radiothérapie externe a été réalisé à la dose de 20Gy.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'un nodule cutané métastatique de 2cm au niveau de l'extrémité supérieure de la grande lèvre gauche (figure 12), avec augmentation en taille de la lésion vaginale.

L'IRM a objectivé une progression du résidu tumoral vaginal avec apparition de localisations secondaires cutanées et ganglionnaires et une lésion suspecte du muscle psoas lombaire gauche. Pas de lésion à distance sur la TDM TAP de contrôle.

La décision de la RCP était de commencer une chimiothérapie à base de Carbo-paclitaxel, ayant reçu 8cure avec régression de la lésion vaginale et cutanée et celle au contact du muscle psoas. Patiente toujours sous chimiothérapie.



Figure 9: lésion noirâtre au dépend de la paroi vaginale antérieure

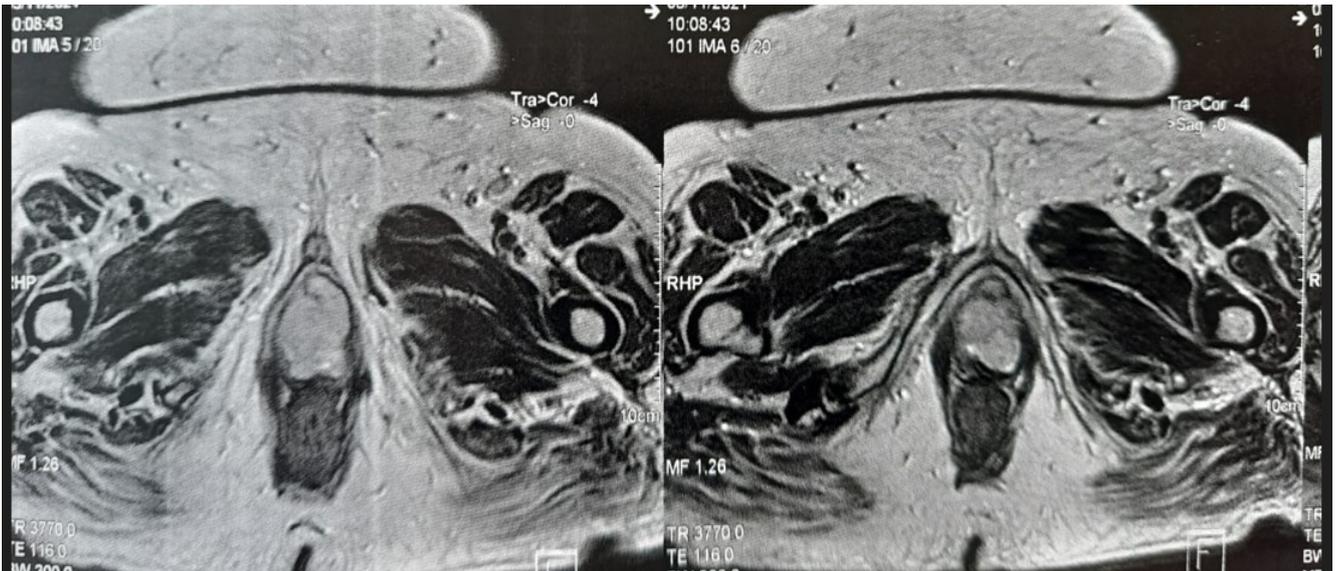


Figure 10: aspect IRM de la lésion vaginale



Figure 11: aspect clinique après radiothérapie



Figure 12: nodule vulvaire

VIII. Huitième observation :

Il s'agit de madame KZ, âgée de 81 ans, grande multipare, ayant comme antécédent une HTA sous traitement depuis 10 ans, Opérée pour pterygium il y a 5 ans mise sous hormonothérapie. Sans ATCD personnels ou familiaux de mélanome. Ayant consulté pour prise en charge de métrorragies post ménopausiques. L'examen clinique trouve une patiente consciente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

L'examen gynécologique trouve un col macroscopiquement normal avec présence d'une lésion bleuâtre au niveau du tiers moyen du vagin, de bords irréguliers latéralisée à gauche (Figure 13).

Une IRM pelvienne a été réalisée objectivant une masse tissulaire centrée sur le col de 22mm, et une deuxième masse vaginale latéralisée à gauche de 20mm.

La patiente a bénéficié d'une colposcopie puis fut programmée pour cylindrectomie dont le résultat anapath est revenu en faveur de remaniements inflammatoires intenses sans caractère tumoral, avec résection de la lésion vaginale dont le résultat anapath est en faveur d'un mélanome vaginal de type nodulaire.

Un examen dermatologique complet a été réalisé objectivant 3 lésions pigmentées de la face biopsiées anapath en faveur de carcinome basocellulaire pour lesquelles elle a bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

Le bilan d'extension pour son mélanome et son carcinome basocellulaire fait de TDM CCTAP n'a pas objectivé de lésion secondaire.

La décision de la RCP était d'adresser la patiente en radiothérapie, vu que les limites de résection du mélanome vaginal étaient saines mais inférieures à 2cm, ou elle a reçu une radiothérapie externe à une dose de 20Gy suivie d'une curiethérapie, avec décision de surveillance clinique rapprochée du carcinome basocellulaire.

L'évolution a été marquée par l'apparition 4 mois après de douleurs osseuses diffuses avec altération de l'état général pour lesquels une TDM TAP a été réalisée objectivant des métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires et surrénaliennes avec décès de la patiente quelques jours après.

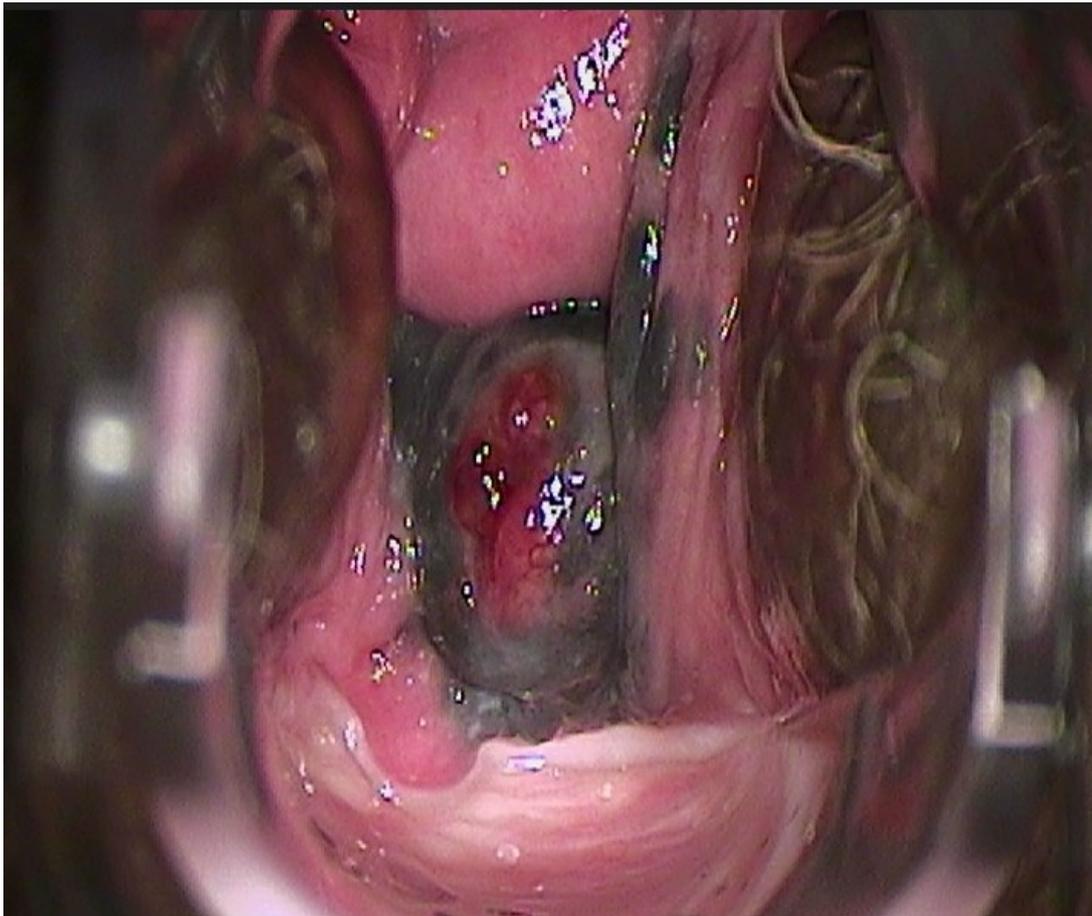


Figure 13: lésion noirâtre vaginale à contours irréguliers

IX. Neuvième observation :

Il s'agit de Mme S.F âgée de 63 ans, multipare, ménopausée, diabétique, sans ATCD personnels ou familiaux de mélanome. La patiente a consulté pour prise en charges d'hydrorrhées fétides.

Examen clinique trouve à l'inspection une lésion vulvaire de 2cm blanchâtre, irrégulière, semblant être au dépend du méat urétral sans effet sténosant. L'examen au spéculum associé au toucher vaginal objective un orifice cervical légèrement rouge, parois vaginales irrégulières, saignant au contact, sièges d'un processus circonférentiel, avec un bourgeon de 4 cm qui se détache de la paroi vaginale droite, ulcéro-bourgeonnant et friable. Au toucher rectal, les paramètres semblent être envahis en bilatérales.

Une biopsie de la lésion a été réalisée revenant en faveur d'un mélanome vaginal.

Une TDM TAP a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension objectivant un processus tumoral centré sur la cavité vaginale, de contours irréguliers, rehaussé de façon hétérogène renfermant une zone de nécrose centrale, mesurant 44 x 58 x 78 mm de diamètres. Il présente une extension vers la vessie en avant, le rectum en arrière, les muscles élévateurs de l'anus latéralement avec perte du liseré graisseux de séparation. Il envahit l'exocol utérin en haut et vient au contact du méat uréthral sans liseré graisseux de séparation.

La décision de la RCP était d'adresser la patiente en oncologie. Après concertation entre oncologues et radiothérapeutes, la décision est de commencer par une radiothérapie.

La patiente a bénéficié d'une radiothérapie (décision 48Gy en 20Fr) sur sa tumeur vaginale ayant reçu 40Gy puis décédée avant de terminer son traitement.

X. Dixième observation :

Il s'agit de Mme B.F âgée de 83 ans, ménopausée depuis 20 ans, multipare, sans ATCD pathologiques personnels ou familiaux de mélanome, ayant consulté pour prise en charge de métrorragies post ménopausiques évoluant depuis 1 an.

L'examen gynécologique trouve à l'inspection une tache noirâtre au niveau de la fourchette vulvaire postérieur, au spéculum le col est détruit par une masse ulcéro-bourgeonnante et nécrotique noirâtre, saignant au contact, avec écoulement purulent, étendue au niveau des 2/3 supérieurs du vagin, avec lésion noirâtre au niveau du 1/3 inférieur. Le toucher vaginal trouve un col irrégulier siège d'une masse avec parois vaginales indurées au niveau du 1/3 supérieur. Paramètres envahis en bilatéral au toucher vaginal.

Une biopsie du col a été réalisée revenu en faveur d'un mélanome

La TDM CC TAP a objectivé une masse tumorale du col de 8 cm qui envahi le corps utérin, le vagin, la vessie, le rectum et métastatique au niveau ganglionnaire classé T4BN1M1.

La décision de la RCP était d'adresser la patiente pour radiothérapie palliative et de discuter la suite de prise en charge entre oncologues et radiothérapeutes. La patiente est décédée avant de commencer son traitement.

DISCUSSION

I. DEFINITION :

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 et rarement sur les muqueuses.

L'exposition solaire représente un facteur de risque majeur mais n'explique pas à elle seule toutes les formes cliniques de mélanome [2]. Les mélanomes malins primitifs du tractus génital féminin sont des tumeurs rares dont le pronostic est plus sévère que celui du mélanome cutané. Les critères diagnostiques sont exigés pour admettre le caractère primitif de ces tumeurs. Les caractéristiques histologiques doivent être aussi celles du mélanome malin. Pour le tractus génital féminin, il faut exclure une métastase vulvaire, vaginale ou cervicale d'un autre mélanome malin dans d'autres sites notamment cutané ou oculaire [3].

II. Mélanocytes et mélanogenèse :

La couleur de la peau est le résultat d'un subtil mélange de pigments. Ainsi les dérivés de l'hémoglobine ou la présence anormale de pigment d'origine endogène ou exogène modifient la teinte du tissu cutané. L'épaississement de l'épiderme peut également entraîner des variations de couleur. Cependant, l'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique. Ces mélanines sont produites puis sécrétées par des cellules spécialisées appelées mélanocytes. [4]

Les mélanocytes sont présents dans la peau et les follicules pileux mais se retrouvent également dans certains organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne et dans le système nerveux central. Dans la peau, ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux.

Les mélanoblastes sont les précurseurs des cellules mélanocytaires. Ils migrent durant la vie embryonnaire des crêtes neurales jusqu'à leurs territoires distaux, puis se multiplient et se différencient en mélanocytes. Ils acquièrent alors la capacité de synthétiser et de transporter la mélanine dans des organelles spécifiques appelées mélanosomes. Finalement ces mélanosomes seront distribués aux kératinocytes adjacents afin de jouer leur rôle physiologique. L'acquisition d'une pigmentation suffisante et homogène est donc un processus complexe, qui n'est possible que si la mélanocytogenèse s'est déroulée correctement et si l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de pigmentation est fonctionnel. [5]

La mélanogenèse est le processus de synthèse et de distribution, ou de transfert, des mélanines dans l'épiderme. La synthèse de ces pigments responsables de la couleur de la peau et des poils a lieu dans l'unité épidermique de mélanisation, dans des organites dérivés des vésicules golgiennes ou du réticulum endoplasmique granulaire, mélanosomes. Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et nécessite la présence d'un enzyme, la tyrosinase [6]. On distingue quatre stades de maturation des mélanosomes : Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes du stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes du stade II se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III. Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible. Ces mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes grâce aux microtubules et aux microfilaments. En bout de dendrites ils sont transférés par des phénomènes d'exocytose et de phagocytose aux kératinocytes qui digèrent ensuite les

membranes, de façon enzymatique, plus ou moins vite suivant les types de peau [7]. L'étiopathogénèse des mélanomes muqueux n'est pas encore entièrement élucidée. En tant que dérivés neuroectodermiques, les mélanocytes sont connus pour migrer vers la peau, la rétine, le tractus uvéal et d'autres muqueuses dérivées de l'ectoderme. Les mélanocytes migrent beaucoup moins fréquemment vers les muqueuses d'origine endodermique. Bien que leur fonction ne soit pas entièrement comprise, la présence de mélanocytes dans les muqueuses est bien établie. [8]

Le rôle principal du pigment mélanique est de protéger les structures cutanées contre les ultraviolets [7]. Il existe deux types de mélanines :

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

La synthèse de ces deux types de mélanines peut être modifiée par des acteurs extérieurs notamment les radiations solaires, qui représentent le stimulus physiologique le plus important de la mélanogénèse. Les radiations UV peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement par l'intermédiaire de la libération de facteurs kératinocytaires notamment l'alpha MSH et bêta-MSH. Ces deux hormones appelées également mélanocortines qui entraînent, en se liant à leurs récepteurs, une activation de l'adénylate cyclase puis une augmentation de la teneur intramélanocytaire en AMPc et une activation de protéine kinase A. Cette activation conduit à une augmentation de l'activité transcriptionnelle des gènes de Tyrosinase provoquant une augmentation de leur expression [9]. (Figure 14)

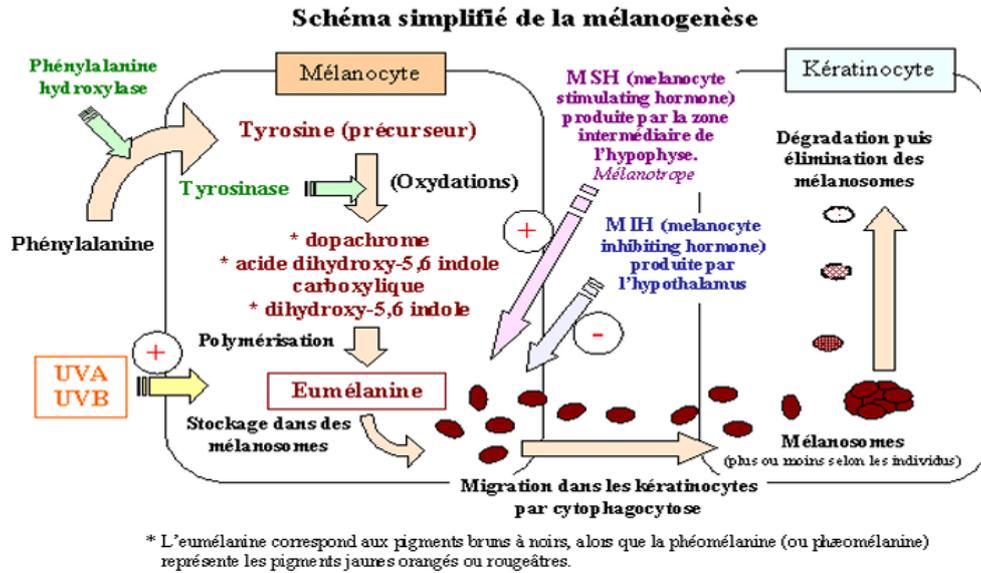


Figure 14: schéma simplifié des étapes de la mélanogénèse [9]

III. Mélano-oncogénèse :

Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome :

- Voie B-raf : 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle
- Voie C-kit (CD117) : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome.
- Voie CDKN2A/p16 and p14/ARF : 35% à 40% des mélanomes familiaux.
- Voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR.

1. Gène B RAF

Les mutations du gène BRAF1 ont été retrouvées dans 66% des mélanomes et dans d'autres types de cancers. IL semble s'agir d'un événement précoce car des mutations de BRAF1 sont présentes dans plus de 80 % des naevus dysplasique ou non [10].

2. Gène C Kit :

Le gène KIT code pour un récepteur transmembranaire tyrosine Kinase de type III. Il comporte cinq domaines distincts comprennent 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 juxta membranaire (codé par l'exon 11) et 2 domaines intracellulaires tyrosine kinase (codées par les exons 12Y21). L'activation du gène Kit est importante dans le développement d'un grand nombre de cellules incluant de cellules progénitrices hématopoïétiques, les cellules germinales primordiales, les mastocytes, des mélanoblastes et les cellules interstitielles de Cajal. Ckit est exprimé par les mélanocytes normaux qui dérivent des mélanoblastes (cellules précurseurs) et migrent à partir de la crête neurale à l'épiderme et aux follicules pileux [11]. Le gène Kit est impliqué dans l'initiation et la progression de différents types de cancers. Dans les mélanomes, le complexe C kit-SCF joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, la motilité et l'invasion tumorale. L'importance de la mutation de C-Kit 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 muqueux, acrolentigineux et dans les mélanomes développés avec une exposition solaire chronique [12-13]. Dans une étude présentée dans les journées de la dermatologie de Paris 2010 [14] a montré que sur les 100 tumeurs étudiées, les mutations Kit ont été détectées dans 2,7% (1/37) des ALM, 20% (2/10) des MM vaginaux, 0% des MM de la sphère ORL (0/23) et 0% des MM anaux (0/6). Ceci fait au total 5% (2/39) des

MM muqueux, contre 0% des MM de Dubreuilh (0/5) et 0% des MM sans primitif retrouvé (0/19).

3. Gènes impliqués dans la voie p16 INK4a–Cdk4–Rb :

L'analyse du gène INK4a dans le mélanome donne les informations suivantes :

- C'est l'un des gènes reconnus de prédisposition au mélanome familial.
- Des mutations d'INK4a UV ont été observées et témoignent de la relation entre génétique et environnement.
- Les anomalies d'INK4a peuvent survenir précocement car elles ont été observées dès le stade de naevus dysplasique. Le gène CDK4 appartient à la classe des oncogènes car il code pour une protéine qui active la prolifération cellulaire en inhibant la protéine Rb par phosphorylation. Les anomalies du gène CDK4 sont rares dans le mélanome mais trois mutations activatrices ont été rapportées. Le gène RB1 est un gène suppresseur contrôlant négativement le cycle cellulaire. Des mutations stop de RB1 ont été détectées dans des lignées de mélanome [15]

4. Autres gènes impliqués

▪ Gène de la β -caténine :

La β -caténine joue un rôle dans l'adhésion intercellulaire médiée par la cadhérine E. Des mutations activatrices de la β -caténine, engendrant une augmentation de ses effets transactivateurs, ont été détectées dans des lignées de mélanome [16]

▪ Gène TP53 :

Une stabilisation de la protéine p53 est fréquente dans les mélanomes puisqu'elle est retrouvée dans 85% des cas. En revanche, les mutations du gène sont

rare et paraissent plus fréquentes dans les mélanomes nodulaires. Il s'agirait donc d'un signe de mauvais pronostic [17].

- **Gène APAF-1 :**

Récemment des mutations du gène APAF-1 dans des mélanomes métastatiques ont été démontrées et leur chimio sensibilité serait restaurée après réintroduction du gène APAF-1 dans les cellules [18]

- **Gène RAS :**

Des mutations de N-RAS sont présentes dans 5% à 15% des tumeurs. Le stade auquel elles apparaissent n'est pas bien défini car elles sont retrouvées dans des nævi congénitaux précurseurs de mélanome, mais seraient aussi plus fréquentes (59%) dans les métastases de mélanomes [19].

- **Gène PTEN :**

Le gène PTEN code pour un lipide phosphatase ayant une activité suppressive et jouant un rôle dans le développement embryonnaire. Des délétions homozygotes et des mutations ponctuelles de PTEN ont été détectées dans des lignées de mélanomes primitifs [20].

- **Polymorphismes génétiques du gène MC1R :**

Il existe une association entre le polymorphisme du gène MC1R et le risque du mélanome ; plusieurs variantes affectent la fonction du récepteur, entraînant une diminution de son affinité pour l' α MSH et/ou une synthèse accrue de phéomélanine au dépend de l'eumélanine. Ces variantes fonctionnelles de MC1R semblent être un facteur de risque indépendant des facteurs de risque cliniques classiques [21]. Récemment plusieurs études se sont consacrées à la recherche des mutations

génétiques associées au mélanome muqueux. Ces études ont conclu à une fréquence élevée des mutations C-Kit.

IV. EPIDEMIOLOGIE :

A. Prévalence–Mode de survenue :

Les mélanomes muqueux primaires sont des néoplasmes rares et biologiquement agressifs. La répartition de la tête et du cou, des voies génitales féminines, des sites anal / rectal et urinaire est de 55,4%, 18,0%, 23,8% et 2,8%, respectivement. Les mélanomes muqueux primaires du tractus génital féminin représentent 18% de tous les mélanomes muqueux et 3% des mélanomes diagnostiqués chez la femme [22, 23,24].

1. Mélanome vulvaire :

Les cancers de la vulve sont rares, et ne représentent que 5% de la localisation gynécologique des cancers, Le mélanome est le second cancer de la vulve après le carcinome épidermoïde [25], il représente 2 à 9% des mélanomes de la femme [26,27] ; il est décrit la 1ère fois en 1861. 50 à 75% des mélanomes vulvaires siègent au niveau des petites lèvres, l'atteinte du clitoris vient en 2ème position suivie par l'atteinte de la fourchette puis celle du méat urétral [25]. Les types histologiques retrouvés sont le mélanome à extension superficielle, le mélanome lentigineux muqueux et le mélanome nodulaire qui ont tendance à métastaser tôt. Selon une étude suédoise [28] le mélanome lentigineux muqueux est le plus fréquent. L'âge moyen des patientes est de 60 à 70 ans et 10% à 20% ont moins de 46 ans contrairement aux autres cancers de la vulve [1], dans une grande analyse sur 644 femmes avec des mélanomes vulvaires, l'âge médian du diagnostic était 68 ans avec une origine caucasienne majoritaire [29].

Ce mélanome est de mauvais pronostic, la survie à 5ans varie entre 8 et 55% (moyenne 36%) plus faible que le mélanome cutané (entre 72 et 81%) et le carcinome épidermoïde vulvaire (72%) [26]. Dans notre série, deux patientes sont diagnostiquées porteuses de mélanome vulvaire, elles sont âgées respectivement de 64ans et 53ans, avec atteinte clitoridienne chez la première.

2. Mélanome vaginal :

Le mélanome malin primitif du vagin est un cancer très rare, environ moins de 300 cas sont décrits dans la littérature [30]. Ce cancer représente 4% des cancers du vagin, et représente 1% des localisations du mélanome au niveau du tractus génital féminin, et 0,3 à 1% de tous les mélanomes malins [31]. Il siège de préférence au 1/3 inférieur représentant la moitié des cas, suivi par le 1/3 moyen dans 27% des cas et le 1/3 supérieur dans 24% des cas [26, 27,31]. Le mélanome primitif vaginal survient le plus souvent au-delà de la cinquantaine [32]. Reid [35] a identifié 115 patientes avec des mélanomes vaginaux. Le type histologique le plus commun était le mélanome nodulaire. La survie médiane sans récurrence est de 12 mois, la survie médiane globale est de 20 mois [36]. Le taux de récurrences local ou à distance est fréquent. La maladie est multifocale dans 20 % des cas [34]. Dans notre série 6 patientes ont présenté un mélanome vaginal, l'âge des patientes a varié entre 46 et 81ans avec une moyenne de 68,3ans. Le siège était différent d'une patiente à l'autre : deux patientes avaient une lésion du 1/3 supérieur dont une au niveau du cul de sac proche du col, une patiente avait une lésion du 1/3 moyen du vagin et deux une lésion du 1/3 inférieur du col. La dernière patiente avait une grosse masse circonscrite étendue sur tout le vagin.

3. Mélanome du col utérin :

Il représente 3% des mélanomes malins primitifs du tractus génital, environ 80 cas rapporté dans la littérature [37]. Pendant plusieurs années, il était admis que les mélanomes du col utérin étaient exclusivement d'origine métastatique, puis, en 1959, la découverte de mélanocytes dans l'épithélium cervical chez 3,5 % des femmes permet d'admettre qu'il existait aussi des mélanomes utérins d'origine primitive [38]. La localisation primitive du mélanome au niveau du col utérin est plus fréquente que la localisation secondaire, le 1^{er} cas de mélanome malin du col utérin est décrit par JOHNSON en 1889 qui décrit macroscopiquement une tumeur noire du col utérin [39]. Une analyse de 39 cas de mélanome malin primitif du col utérin rapporté dans la littérature a montré que la moyenne d'âge est de 54,5 ans avec des extrêmes de 19 ans et 83 ans, par rapport au carcinome épidermoïde du col utérin qui survient à un âge plus tardif [40]. 60% des patientes sont âgées de plus de 50 ans, KHOO a rapporté une observation où la patiente est âgée de 37 ans et qui était enceinte au moment du diagnostic [41]. OWENS a rapporté un cas de mélanome malin primitif du col survenant sur mélanose bénigne [42]. Le pronostic de cette pathologie est très mauvais, la survie est brève, en moyenne entre 6 mois et 2ans [43]. Dans notre série, deux cas de mélanome malin primitif du col utérin, la première patiente est célibataire et âgée de 45 ans, et la deuxième est âgée de 81ans ayant consulté à un stade localement avancé.

B. Facteurs pathogéniques du mélanome malin primitif du tractus génital féminin :

1. Facteurs héréditaires :

GLEISTER rapportait un cas de MM vaginal chez une femme âgée de 58ans dont le fils est décédé 2ans auparavant d'un mélanome malin du dos [44]. Les mélanomes peuvent atteindre plusieurs membres de la même famille ; les lésions sont multiples et peuvent survenir à un âge précoce. De cette notion découle la nécessité de l'examen des autres membres de la famille puisque le risque est 8 fois plus important chez les parents du premier degré [45].

Dans une revue de Wechter et al 33, 15% des patients atteints de mélanome vulvaire ont signalé des antécédents familiaux de mélanome cutané. Pour le mélanome muqueux, le taux chez les blancs est 2 fois plus élevé que chez les noirs, tandis que les taux de mélanome cutané et oculaire sont 5 à 20 fois plus élevés [46,47,48]. Ces MM familiaux constituent le support idéal pour des études génétiques moléculaires.

Chez nos patientes, aucun ATCD personnel ou familial de mélanome n'a été relaté.

2. Facteurs raciaux :

Selon une étude réalisée à Duke university medical center, étalée de l'an 1970 à l'an 2009, une analyse raciale de 85 patientes atteintes d'un mélanome malin du tractus génital a objectivé la prédominance de la race caucasienne [27].

3. Facteurs immunitaires :

L'immunité cellulaire ou humorale interviennent dans la défense du corps contre les différentes agressions. Le MM est une tumeur antigénique suscitant des réactions immunitaires dont le déficit serait un facteur aggravant sinon déclenchant [27].

4. Lésions précancéreuses :

Lésions mélaniques sont les lésions liées à une prolifération mélanocytaire. Elles peuvent apparaître sous forme de mélanome ou de Naevus naevocellulaire dont il est préférable de faire l'exérèse à visée prophylactique vu que 10 à 20% des MM vulvaires surviendraient sur un naevus naevocellulaire.

V. Diagnostic positif

A. Symptomatologie clinique

1. Mélanome vulvaire

Le symptôme le plus fréquent est l'existence d'une masse palpable. Certaines patientes présentaient des adénopathies inguinales. La plupart de ces tumeurs naissent de novo, rarement elles se développent sur un naevus préexistant. Parfois c'est l'existence d'un prurit ou d'un saignement qui fait découvrir la lésion [49,30].

Les différentes formes décrites sont au niveau de la peau [50]. 50 à 75% des tumeurs siègent au niveau des grandes et des petites lèvres, l'atteinte du clitoris vient en 2ème position suivie par l'atteinte de la fourchette vulvaire puis celle du méat urétral [25].

Dans la série de M.M Melhouf à propos de 7 cas de MM vulvaire, la taille varie entre 0,5 à 6cm pigmentée dans 70% des cas [51]. L'examen de la vulve doit

s'accompagner d'un examen du périnée, de la région anale puis d'un examen complet de la peau et des muqueuses. [53]

Dans nos observations de mélanome vulvaire :

- la première patiente s'est présentée pour une tumeur vulvaire associée à des douleurs pelviennes, la tumeur faisait 3×2 cm avec une atteinte clitoridienne associée à des ADP inguinales bilatérales.
- La deuxième patiente a consulté pour prurit vulvaire avec perception d'une lésion de 1 cm de la petite lèvre gauche, sans ADP inguinale associée.

2. Mélanome vaginal

La majorité des auteurs parlent de trois symptômes [52] : Les saignements 75%, des leucorrhées 24% et la perception d'une masse vaginale. A l'examen, il existe souvent une lésion de type nodulaire polypoïde, soit enchâssée dans la paroi vaginale, soit pédiculée, plus au moins ulcérée, de couleur variable. La plupart de ces lésions sont de couleur noire ou gris-noir, alors que seulement 6% sont amélaniques. [53] La douleur pelvienne, la dysurie, les troubles de transit et la dyspareunie un prurit sont de signes rares et tardifs. La symptomatologie fonctionnelle annonce déjà un stade avancé.

Le siège est pour la majorité des auteurs, antérieur et touche le tiers inférieur dans 34% des cas de REID [35] et 42% des cas de LEVITAN [55].

La taille des lésions est souvent importante pour la majorité des auteurs de 22 à 38 mm expliquant la nécessité d'une chirurgie large pour l'obtention de marges saines.

Chez nos 6 patientes, le symptôme révélateur était la présence de métrorragies, à l'examen clinique la taille tumorale a varié entre 1.5 et 10 cm. Les lésions vaginales étaient multiples chez une patiente.

3. Mélanome du col utérin

Le diagnostic clinique est souvent tardif, devant les signes d'appel dominés par les métrorragies et les leucorrhées secondaires à l'envahissement de l'épithélium muqueux du col utérin [56].

La tumeur peut être unique ou multiples, exophytique ou plane, parfois ulcérée. La couleur de la lésion peut être noire ou bleuâtre. Selon une analyse de 39 cas de mélanome primitif du col utérin rapportée dans la littérature, la couleur est décrite chez 14 cas, la tumeur était noire dans neuf cas bleuâtre dans 5 cas. Devant une tumeur noire ou bleue, le mélanome doit être suspecté malgré sa rareté. [57 ;58]

Nos deux patientes se sont présentées pour métrorragies de moyenne abondance avec à l'exploration une lésion cervicale noire faisant 50 mm de diamètre chez la première patiente et une masse ulcéro bourgeonnante localement avancée détruisant le col et étendue aux parois vaginales chez la deuxième.

B. Examen clinique :

1. Examen gynécologique :

Pour la vulve, l'aspect à l'inspection et l'examen vulvaire retrouve la tumeur dans 75% des cas, la symptomatologie fonctionnelle annonce déjà un stade avancé. [53]

a. Examen au spéculum :

C'est un moyen pour faciliter le diagnostic positif du MM du tractus génital féminin.

Trois formes macroscopiques sont décrites et qui sont toutes caractérisées par l'indolence, la friabilité et le saignement facile au contact. Il s'agit de la forme nodulaire, pédiculée ou la forme plane enchâssée dans la muqueuse vaginale.

Le MM peut être noir, bleu, brun gris ou rouge parfois achromique et pose une difficulté diagnostic.

La majorité des MM ont une petite taille au moment du diagnostic, cependant, malgré la petite taille, ils sont de mauvais pronostic.

b. Touchers pelviens :

Le toucher vaginal doit être fait de manière douce pour ne pas provoquer un saignement, on peut palper un nodule ferme, irrégulier, saignant au contact. Ce TV peut être normale dans d'autres cas.

Le toucher rectal donne une idée sur les paramètres, il peut détecter une infiltration de la paroi rectale ou pelvienne.

2. L'examen des aires ganglionnaires :

L'examen de tous les aires ganglionnaires doit être systématique et méthodique en particulier ceux qui drainent l'appareil génital : les relais inguinaux

3. L'examen somatique :

L'examen doit être attentif et méthodique de tous les appareils vu que le MM peut métastaser au foie, poumon, pelvis, peau et cerveau.

C. Paraclinique :

Le diagnostic du mélanome est un diagnostic histologique.

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 dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète difficile. Dans ces cas, elle sera réalisée sur la partie de la tumeur jugée cliniquement comme la plus caractéristique ou la plus épaisse, et la reprise chirurgicale secondaire éventuellement doit être faite rapidement.

De nombreuses études ont démontré la supériorité de la biopsie exérèse face aux autres types de biopsie : incision-biopsie, shaved-biopsy, et punchbiopsy. En effet, le taux de diffusion métastatique ainsi que le taux de mortalité sont diminués chez les patients ayant subi une biopsie exérèse par rapport à ceux qui ont subi d'autres types de biopsies [59].

2. Examen anatomopathologique

a. 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. 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 [59].

b. L'examen microscopique :

L'histologie affirme la nature mélanocytaire ainsi que la malignité d'une lésion cutanée ou muqueuse pigmentée.

c. Les critères de malignité :

La grande taille de la tumeur qui n'est pas un critère absolu, on trouve :

- L'asymétrie des limites latérales qui peut manquer dans les mélanomes nodulaires.
- L'invasion des couches superficielles, granuleuses et cornées de l'épiderme par les cellules tumorales est le critère majeur de malignité.
- L'absence de maturation des cellules dermiques en profondeur et le polymorphisme cellulaire, sont d'autres critères de malignité.
- La présence d'éventuels embolus vasculaires ou d'une extension neurotrophe est précieuse au diagnostic [60].

d. Classification :

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

L'indice de Breslow est la mesure de l'épaisseur 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). Les emboles sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris [61].

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. Pour le mélanome muqueux et les métastases, le niveau de Clark n'est pas calculé [62].

e. L'analyse immunohistochimique et par biologie moléculaire :

Les antigènes exprimés par les cellules du mélanome sont identifiés par des techniques immunohistochimiques. Celles-ci sont applicables aux coupes déparaffinées. Dans le mélanome du tractus génital féminin, les caractéristiques immuno-histochimiques sont similaires à celles des mélanomes cutanés [62, 63, 64].

i. 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. Selon une étude réalisée en chine par An Js et collègues sur 42 cas de mélanome primitif du tractus génital féminin, la Protéine S100 était positive dans 100% des cas [65].

ii. Les anticorps anti-mélanomes : [63 , 64].

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 nævi 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.

iii. 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 muqueux avec un marquage membranaire et cytoplasmique.

A62 : 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

Vimentine : la vimentine est positive dans les mélanomes et les nævi.

VI. BILAN D'EXTENSION :

Une fois le diagnostic de mélanome malin est porté, il reste à prouver sa nature primitive par un examen clinique minutieux et paraclinique à la recherche

d'un mélanome primitif cutané, ophtalmologique, ORL et digestif ainsi que l'existence d'une excroissance antérieure d'une lésion pigmentaire cutanée, cette recherche concernera également d'autres atteintes viscérales, thoracique, cérébrales ou abdominopelvienne.

Après la confirmation de la nature primitive, un bilan 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.[67]

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 compléter par une dermoscopie).
- L'évaluation du nombre de nævi et du phototype.
- La palpation de toutes les aires ganglionnaires et un examen clinique général.
- Autres explorations complémentaires, Il s'agit essentiellement de :

A. Une radiographie du thorax et une échographie abdominale

Réalisées même dans le mélanome stade I dans le but de la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image. Mais la valeur de ces examens, en tant qu'imagerie de référence est discutée et peut déboucher sur des compléments d'exploration invasifs [67].

B. Tomodensitométrie (TDM) cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne

Semble être l'examen le plus adapté vu la supériorité de ses performances diagnostiques établie par plusieurs études. [68]

C. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM reste le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, osseuses et surtout cérébrales. Cependant, elle n'offre aucun avantage pour la mise en évidence de lésions pulmonaires par rapport à la TDM. Pour des raisons financières et d'accès aux machines d'IRM, la TDM reste l'examen de référence. [68]

D. Echographie des aires ganglionnaires inguinales bilatérales :

L'échographie « dite ganglionnaire » avec une sonde de 7,5 à 10 MHz est plus sensible et spécifique que l'examen clinique. Elle détecte des ganglions pathologiques de 3 à 4 mm, pour lesquelles la sensibilité est estimée à 93 % contre 71 % pour la palpation. L'échographie locorégionale ganglionnaire est de plus en plus recommandée dans le bilan initial et le suivi, d'autant que la technique est sans risque et peu coûteuse mais elle ne se substitue pas à la technique du ganglion sentinelle. [62]

E. La TEP/FDG et TEP/CT :

La tomographie par émission de positrons 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 qui permet une bonne discrimination entre le tissu tumoral et le tissu normal. A noter que le cerveau, le cœur, les voies urinaires et les muscles peuvent montrer de manière physiologique une captation élevée du FDG, ce qui conduit parfois à une interprétation faussement positive de la TEP, il en est de même dans certains états inflammatoires ou infectieux. Le risque de faux négatifs peut se rencontrer lors de métastases qui sont trop petites pour la résolution spatiale de la caméra et de lésions cachées par une activité métabolique cérébrale ou une excrétion urinaire normale. Ainsi, la TEP est plus sensible et plus exacte que les examens radiologiques conventionnels pour la détection des métastases à distance sauf pour les métastases cérébrales (IRM supérieure) ou pulmonaire (TDM supérieure). Néanmoins cet examen n'a pas de place dans le diagnostic des micro métastases ganglionnaires. La performance du TEP/FDG est actuellement améliorée par l'utilisation combinant de la tomодensitométrie (TEP/CT) permettant de préciser le caractère pathologique des fixations repérées par la TEP/FDG et la localisation des métastases. [69,70].

F. Les marqueurs tumoraux

Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome.

VII. CLASSIFICATIONS :

Il n'y a pas de classification dédiée au mélanome muqueux. Le choix de la classification des mélanomes primitifs du tractus génital était différent selon les auteurs. Selon Trone et ses collègues [1], ces cancers se divisent en plusieurs stades selon la classification FIGO (vulve, vagin et col).

Selon Kanaki [71], l'utilisation de la classification TNM FIGO n'est plus de mise. Le pronostic des mélanomes dépend : de l'épaisseur de la tumeur selon l'indice de Breslow, de l'ulcération et du statut ganglionnaire. On utilisera la classification AJCC 8ème édition (2018) des mélanomes cutanés [72] en prenant en compte : l'indice de Breslow, l'ulcération tumorale, l'atteinte ganglionnaire régionale ou métastatique, l'atteinte secondaire cutanée/ganglionnaire à distance, le taux de LDH et l'atteinte métastatique au niveau pulmonaire, du système nerveux central ou d'autres sites.

Tableau : classification AJCC 8^{ème} édition des mélanomes [72]

Classification T		
Catégorie T	Épaisseur	Ulcération
TX : L'épaisseur du mélanome ne peut être mesurée (eg, diagnostic par curettage)	Non applicable	Non applicable
T0 : Il n'y a pas de tumeur primaire (eg, primaire inconnu ou régression complète du mélanome)	Non applicable	Non applicable
Tis (mélanome <i>in situ</i>)	Non applicable	Non applicable
T1	≤ 1.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T1a	< 0.8 mm	Sans ulcération
T1b	< 0.8 mm 0.8-1.0 mm	Avec ulcération Avec ou sans ulcération
T2	> 1.0-2.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T2a	> 1.0-2.0 mm	Sans ulcération
T2b	> 1.0-2.0 mm	Avec ulcération
T3	> 2.0-4.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T3a	> 2.0-4.0 mm	Sans ulcération
T3b	> 2.0-4.0 mm	Avec ulcération
T4	> 4.0 mm	Inconnu ou non spécifié
T4a	> 4.0 mm	Sans ulcération
T4b	> 4.0 mm	Avec ulcération

Classification N		
Catégorie N	Nombre de ganglions régionaux atteints	Présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites
NX :	Les ganglions régionaux n'ont pas été évalués (eg, la biopsie du ganglion sentinelle n'a pas été faite, les ganglions régionaux ont déjà été enlevés pour une autre raison que le mélanome) ; Exception : N histopathologic n'est pas nécessaire pour les mélanomes T1 et l'information clinique est suffisante	Non
N0	Absence de métastase ganglionnaire	Non
N1	1 ganglion atteint ou présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites	
N1a	1 ganglion ; atteinte occulte (ie, détectée à la biopsie du ganglion sentinelle)	Non
N1b	1 ganglion détecté cliniquement	Non
N1c	Absence d'atteinte ganglionnaire	Oui
N2	2-3 ganglions atteints ou présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites et 1 ganglion atteint	
N2a	2-3 ganglions ; atteinte occulte (ie, détectée à la biopsie du ganglion sentinelle)	Non
N2b	2-3 ganglions ; au moins 1 détecté cliniquement	Non
N2c	1 ganglion ; atteinte occulte ou détecté cliniquement	Oui
N3	≥ 4 ganglions atteints ou présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites et ≥ 2 ganglions atteints ou présence de ganglions adhérents	
N3a	≥ 4 ganglions ; atteinte occulte (ie, détectée à la biopsie du ganglion sentinelle)	Non
N3b	≥ 4 ganglions ; au moins 1 détecté cliniquement ou présence de ganglions adhérents	Non
N3c	≥ 2 ganglions ; atteinte occulte ou détectée cliniquement et/ou présence de ganglions adhérents	Oui

Classification M		
Catégorie M	Site anatomique	Niveau de LDH
M0	Absence de métastases à distance	Non applicable
M1	Présence de métastases à distance	
M1a	Métastases cutanées, tissus mous (incluant musculaires) et/ou ganglions non régionaux	Pas de mesure ou non spécifié
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Élevé
M1b	Métastases pulmonaires avec ou sans métastases aux sites anatomiques M1a	Pas de mesure ou non spécifié
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Élevé
M1c	Métastases viscérales (sauf du système nerveux central) avec ou sans atteinte des sites anatomiques de M1a et M1b	Pas de mesure ou non spécifié
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Élevé
M1d	Métastases système nerveux central avec ou sans atteinte des sites anatomiques de M1a, M1b et M1c	Pas de mesure ou non spécifié
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Élevé

VIII. TRAITEMENT :

A. But :

L'objectif du traitement est de réséquer complètement la tumeur avec des marges chirurgicales saines et d'évaluer les ganglions lymphatiques associés.

B. Moyens thérapeutiques :

A ce jour, aucune donnée consensuelle existante concernant la prise en charge du mélanome malin primitif du tractus génital féminin. Dû à la rareté des lésions et des séries publiées, leur traitement doit cependant s'appuyer sur les données actuelles concernant d'une part, les cancers de localisation gynécologique et d'autre part sur les standards de prise en charge du mélanome cutané.

1. Chirurgie :

Il s'organise souvent par une résection chirurgicale qui est de plus en plus conservatrice, les résections radicales mutilantes n'ayant pas démontré une amélioration de la survie, pour la vulve et le vagin une chirurgie reconstructive est possible. [1]

2. Curage ganglionnaire avec recherche et analyse du ganglion sentinelle :

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. D'autres techniques ont donc été développées, avec pour objectif la détection d'éventuelles métastases ganglionnaires infra cliniques tout en limitant la morbidité. [73]

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 péri-lésionnelle d'un colorant et d'un traceur radioactif. Le GS est ensuite prélevé et analysé à la recherche de micro métastases, le ganglion doit être inclus en totalité après avoir été coupé en tranches. Si le bénéfice thérapeutique de cette technique est incertain et actuellement en cours d'évaluation, son intérêt pronostique est en revanche reconnu. [74,75]

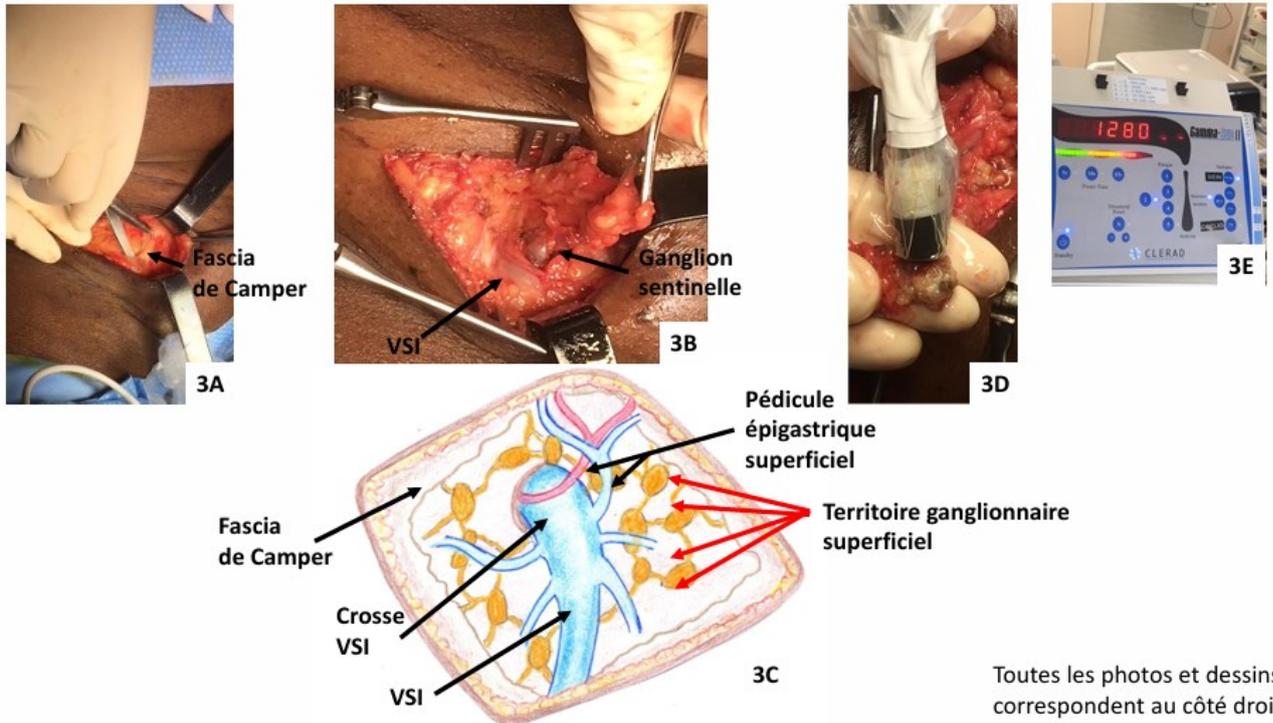
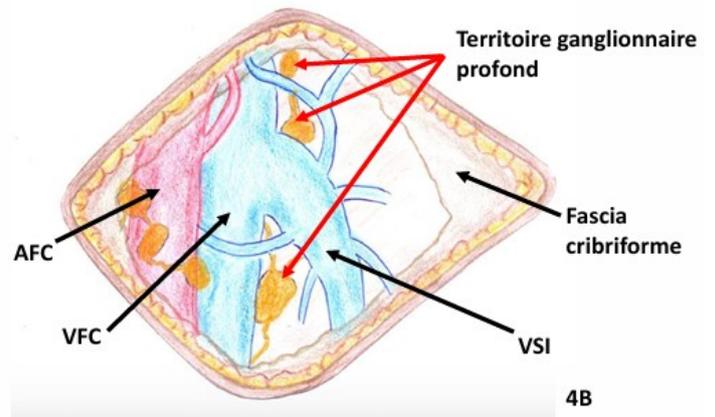
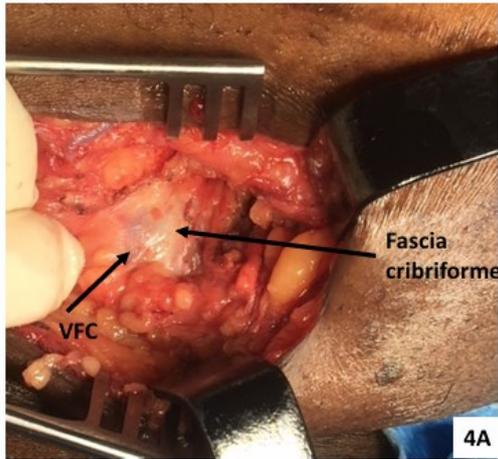


Figure 15: technique du ganglion sentinelle pour repérage des ganglions inguinaux superficiels : Après avoir repéré le site de l'incision), la peau et le tissu graisseux sous-cutané sont incisés franchement jusqu'au fascia superficialis de Camper, qui constitue la limite superficielle du territoire inguinal superficiel (3A). Les ganglions du groupe superficiel sont localisés en dedans de la veine Saphène interne, la limite latérale à ne pas dépasser étant le pédicule iliaque circonflexe superficiel (3B et 3C). Le ganglion réséqué est vérifié par la sonde (3D et 3E) [111]



Toutes les photos et dessins correspondent au côté droit

Figure 16: technique du ganglion sentinelle pour repérage des ganglions inguinaux profonds : Sous le fascia cribriforme se trouve le territoire inguinal profond : les ganglions sont localisés au contact du bord interne de la veine fémoral dans la fosse ovalis (4A et 4B). Le ganglion de Cloquet n'est présent que dans 50% des cas et se situe en haut sous l'arcade crural.[111]

3. Chimiothérapie :

Les chimiothérapies conventionnelles de type Dacarbazine (Déticène®), Fotémustine (Muphoran®) ou encore cisplatine peuvent être utilisées avec des résultats médiocres en particulier dans les mélanomes d'origine gynécologique [76].

4. Radiothérapie :

La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif lorsque les lésions ganglionnaires sont inaccessibles à la chirurgie ou que la précarité de l'état général rend le patient inopérable. Dans le cadre de métastases viscérales, elle peut être proposée pour le traitement palliatif des métastases osseuses, décompressions

médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables, ou des métastases cérébrales multiples [77].

5. Traitements en cours d'évaluation :

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 [78].

a. Vaccination antitumorale :

Le principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome qui peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire (tyrosinase, gp100n, Melana/MART-1, gp75), ou des antigènes spécifiques de tumeur (Mage-1 à -3, Bage, Gage 1 et 2, Muc-1, Rage-1, NA-17), puis de les réinjecter aux malades afin d'induire une réponse immunitaire spécifique aboutissant au rejet des cellules tumorales. Ces vaccinations peuvent avoir pour cible d'une part les lymphocytes T cytotoxiques CD8 et les cellules natural killer (NK), 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. L'utilisation des vaccinations peut se faire en monothérapie ou en combinaison à d'autres traitements immunomodulateurs (IFN, IL2, anti-CTLA4, GM-CSF). On distingue actuellement trois grands types de vaccins : vaccins de première, de deuxième et de troisième génération. Pour le moment, les essais publiés dans cette indication sont peu nombreux et n'ont pas montré de bénéfice, voire même négatifs. [79]

b. Modificateurs de la chimiorésistance :

La protéine MGMT est une protéine de réparation de l'ADN dont le rôle dans la chimiorésistance au Témazolomide est établi, deux molécules (le lomequatrib et le benzyguanine) agissant comme des pseudo-substrats 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 impliquée dans la chimiorésistance au Témazolomide sont en cours d'évaluation [79].

c. Les anti-CTLA4 :

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule CTLA-4, qui est un frein physiologique sur la costimulation entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes. En bloquant le CTLA4, le rétrocontrôle négatif sur la stimulation lymphocytaire n'a plus lieu, et le système immunitaire est activé de manière non spécifique. Deux molécules sont en cours de développement, l'Ipilimumab (BMS, Medarex) et le Tremelimumab (Pfizer).

Ces réponses sont souvent retardées, survenant parfois plus de 12 semaines après le début du traitement. Ce traitement est cependant assorti d'effets secondaires de type autoimmun, parfois graves, dont les cibles sont principalement le tube digestif, la peau, le foie et l'axe hypothalamo hypophysaire.

- L'Ipilimumab : n'a pas encore d'AMM mais est disponible en ATU pour le traitement du mélanome métastatique.
- En 2ème intention ou plus après Dacarbazine (sans mutation de c-kit)
- en 3ème intention ou plus après Dacarbazine et Imatinib (avec mutation de c-kit).

Récemment, l'immunothérapie par Ipilimumab (3mg/kg) en première ligne a démontré une efficacité significative sur la survie moyenne par rapport à une vaccination tumorale (peptide gp100), une étude de phase III incluant 502 patients a comparé deux schémas thérapeutiques : Dacarbazine seule et Dacarbazine associée à Ipilimumab (10mg/kg).

Cette étude confirme le bénéfice de l'association Ipilimumab + Dacarbazine sur la survie globale avec une diminution du nombre de décès de 28 %. La durée de réponse est également significativement augmentée dans le bras associant l'Ipilimumab 19,3 mois versus 8,1 mois avec la Dacarbazine seule.

La manipulation d'un traitement par Ipilimumab est délicate et nécessite d'être réalisée dans des centres experts. Les effets indésirables sont essentiellement immunologiques (colite, thyroïdite, hypophysite,...). [80,81]

d. L'immunothérapie : [81, 82, 83].

Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement du mélanome. Ceci est confirmé 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...). 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. L'interféron alpha et l'interleukine 2 ont fait l'objet de très nombreuses études et restent controversés, l'IL2 a obtenu une AMM aux Etats-Unis en phase métastatique devant de meilleurs taux de réponse parfois prolongé. Néanmoins, les cytokines restent critiquées car les réponses obtenues se

font sans réel prolongement de la survie globale et au prix d'une toxicité importante. L'interféron alpha est actuellement le seul traitement à avoir l'AMM en situation adjuvante pour des mélanomes à haut risque de récurrence (stade II et III).

L'usage de l'interféron reste très débattu notamment en raison d'une morbidité non négligeable, surtout à fortes doses. L'immunothérapie adoptive par tumeur infiltrating lymphocytes(TIL), consiste à réinjecter les propres lymphocytes infiltrant les tumeurs des patients après les avoir amplifiés et activés ex-vivo. Cette technique permettrait d'obtenir 70% de réponses objectives et souvent prolongées. Ces résultats ne tiennent pas compte des patients pour lesquels cette procédure n'a pas pu être réalisée (prélèvement de lymphocyte insuffisant) ou a dû être interrompue sur toxicité (lourds traitements de conditionnement)

e. Les cytotoxiques :

La recherche a peu progressé en ce qui concerne les cytotoxiques. Une molécule est actuellement en cours de développement, l'Abraxane ou Nab-Paclitaxel. Cette molécule est composée de Paclitaxel 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. [81]

f. 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 [84]. Dans le cadre du mélanome primitif du tractus génital, la recherche des mutations C-Kit, B-raf, N-ras est indispensable car le traitement par thérapie ciblée sera privilégié si une mutation est présente. [27]

Selon une étude de Vayss [33] réalisée au niveau de 12 institutions françaises, chez 54 patientes présentant un MM génital, 65% des patientes présentaient une mutation de C-KIT.

a. Inhibition du récepteur Ckit [86,87,88] :

Les mélanomes muqueux 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 Glivec®, molécule princeps, est utilisée pour le traitement des tumeurs stromales et des leucémies myéloïdes chroniques. L'Imatinib (GLIVEC®) a une AMM dans le dermatofibrosarcome non opérable d'emblée. 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.

Quelques cas de patients polymétastatiques ayant répondu de façon rapide et impressionnante sous imatinib ou autres inhibiteurs de kit ont été rapportés. La réponse au traitement paraît corrélée à la présence de la mutation activatrice du récepteur c-Kit.

La surexpression du récepteur (CD117) seule semble insuffisante et non prédictive de réponse tumorale. Plusieurs essais sont en cours actuellement avec le Dasatinib, l'Imatinib, Nilotinib et des molécules plus récentes.

Dans une étude de phase II, 43 patients ayant des mélanomes métastatiques et porteurs d'anomalies de c-Kit ont été traités par Imatinib (400mg/j). Les doses étaient augmentées jusqu'à 800mg/j chez les patients en progression.

La médiane de suivi était de 12 mois. Le taux de réponse était de 53,5 % : 10 patients ont eu une réponse partielle soit 23,3 % et 13 une stabilisation de la maladie soit 30,2 %. Une régression tumorale était observée chez 18 patients (41,9 %). La médiane de survie sans récurrence chez les patients en réponse partielle ou stabilisation était de 9 mois versus 1,5 mois chez les patients en progression. De même la médiane de survie globale était de 15 mois dans le groupe des répondeurs vs 9 mois dans le groupe des non répondeurs. L'Imatinib à la dose de 400mg a une efficacité anti tumorale dans les mélanomes métastatiques porteurs d'anomalies de C kit.

b. Inhibition de la voie de signalisation BRAF [89,90,91] :

Malgré la rareté des mutations BRAF dans les mélanomes muqueux, selon Trone [1] sa recherche est indispensable pour privilégier un traitement ciblé. En cas de présence de mutation, le traitement repose sur l'administration orale de Vémurafenib qui est une petite molécule expérimentale prise par voie orale conçue pour inhiber une forme mutée de la protéine BRAF promotrice du cancer, qui est indiqué dans les mélanomes métastatiques BRAF V600 positif.

Les études de phase I et II avaient montré que les taux de réponse à l'anti-Braf (Vémurafenib) étaient supérieurs à 50 % chez les patients porteurs de mutation V600E.

Une étude de phase III (BRIM3) compare le vémurafenib (960mg×2/j) avec le DTIC (1000mg/m² IV toutes les 3 semaines) en première ligne chez des patients (n=675) atteints d'un mélanome métastatique (IIIC ou IV) ayant la mutation V600E et non préalablement traités.

Les objectifs primaires étaient la survie globale et la survie sans progression, et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la durée de la réponse et la tolérance ; 675 patients ont été inclus. À 6 mois, la survie globale était de 84 % avec le Vémurafenib contre 64% avec le DTIC. Le taux de réponse était de 48,4 % avec le Vémurafenib et de 5,5 % avec le DTIC et l'effet sur la survie sans progression était de 5,3 mois vs 1,6 mois. La diminution du risque de décès est de 67 %. Le Vémurafenib améliore donc la survie globale et la survie sans récurrence des mélanomes porteurs d'une mutation V600E. Ces résultats très encourageants ont permis de proposer au bout d'un an un amendement autorisant de passer les malades du bras DTIC dans le bras Vémurafenib en cas de progression.

Les effets secondaires du Vémurafenib étaient : éruptions cutanées, arthralgies, « rash », fatigue, alopecie, kératoacanthomes et carcinome épidermoïde (chez 30% des patients), photosensibilité, nausées et diarrhées nécessitant une modification des doses chez 38 % des patients. Un autre Inhibiteur de BRAF, le dabrafénid et un inhibiteur de MEK, le tramétinib, ont montré une excellente efficacité dans des études cliniques toujours dans le mélanome cutané métastatique.

C. Indications thérapeutiques :

1. Traitement du mélanome malin vulvaire :

a. Chirurgie :

Faite après un bilan d'extension bien établie :

- Mélanomes in situ : Pas de bilan d'extension.
- Mélanomes vulvaires (indice de Breslow ≤ 1 mm, non ulcérés) : Echographie ganglionnaire inguinale bilatérale.
- Mélanomes vulvaires (indice de Breslow >1 mm ou ≤ 1 mm et ulcérés) et mélanomes du vagin : Echographie des aires ganglionnaires inguinales bilatérale, IRM lombo-pelvien, TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne, TEP scan à discuter au cas par cas.

Le traitement standard du mélanome malin vulvaire primitif était la vulvectomie radicale avec ou sans curage inguinal, sans tenir compte de l'épaisseur tumorale, la taille et le site. Une étude d'Irvin et ses collègues [92] n'a trouvé aucune différence dans la survie chez les patientes subissant une vulvectomie simple, partielle ou une large excision locale, ce qui a remis ce traitement en question.

Dans la série de RAGNARSSON, parmi les 65 patientes opérées pour MM vulvaire, le taux de survie à 5ans était peu différent entre l'exérèse locale, la vulvectomie simple ou associée à un curage inguinale. [23, 30, 45] Le but du traitement conservateur est d'obtenir à la fois un meilleur résultat esthétique et carcinologique, on évitera les résections trop radicales. Les marges de résection dépendent de l'épaisseur de l'infiltration, pour les marges latérales :

- Si le mélanome est in situ, les marges latérales macroscopiques sont de 0,5 à 1 cm.
- Quand l'indice de Breslow est ≤ 1 mm, les marges latérales macroscopiques sont de 1 cm.
- Quand l'indice de Breslow > 1 mm, les marges latérales sont de 2 cm en fonction des possibilités anatomiques.

Pour les marges profondes (exérèse vulvaire en pleine épaisseur), au moins 1 cm par rapport à la profondeur tumoral : entre le tissu adipeux sous cutané et le fascia quel que soit l'épaisseur tumoral [77].

Dans notre série 2 patientes ont bénéficié d'une vulvectomie totale

b. Curage ganglionnaire :

Il est classiquement optionnel en France pour les mélanomes cutanés, mais doit être encouragé pour les mélanomes du tractus génital féminin en raison de la fréquence et de la précocité des métastases ganglionnaires. Il ne doit être envisagé que si l'épaisseur tumorale selon l'indice de Breslow est supérieure à 1 mm et en l'absence de ganglion suspect au bilan d'extension. [77]

Il est préférable d'utiliser une méthode de détection combinée (méthode colorimétrique au bleu patenté et méthode isotopique), par injection intradermique de part et d'autre du site tumoral, en l'absence d'antécédent allergique [77].

- Si le ganglion sentinelle est envahi d'un seul côté et tumeur latéralisée (> 1 cm de la ligne médiane), on réalisera un curage inguino-fémoral unilatéral.

- Si le ganglion sentinelle est envahi des deux côtés et/ou tumeur centrale, on réalisera un curage inguino-fémoral bilatéral, selon d'autres auteurs [1] un curage pelvien serait nécessaire.
- En cas d'échec de détection du ganglion sentinelle, il n'y a pas d'indication à réaliser de curage prophylactique (mais une surveillance échographique des aires de drainage ganglionnaire la première année est nécessaire).

Pour TRIMBLE en l'absence d'adénopathie, le curage n'aurait pas de place pour les lésions de moins de 1 mm, alors qu'il serait raisonnable de le pratiquer pour les lésions de plus de 1 mm ou il permettrait une espérance de vie plus longue. [93]

Dans notre série les deux patientes ont bénéficié d'un curage inguinales bilatérale avec :

- 1^{ère} patiente : 2N+/7N à droite et 1N+/4N à gauche
- 2^{ème} patiente : 5N-/5N à droite et 3N-/3N à gauche

c. Radiothérapie :

Dans le mélanome primitif vulvaire, la radiothérapie peut être administrée dans les situations suivantes :

- Une radiothérapie initiale chez les patients inopérables
- En néoadjuvant, afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice
- En adjuvant, en cas de métastases ganglionnaires, la RT doit prendre en compte le latéralité (uni ou bilatéral), le type de métastases (micro ou macrométastases) et le nombre de ganglions atteints.
- Et enfin une RT palliative afin de soulager la symptomatologie des métastases viscérales. [77, 94]

Dans notre série une patiente a reçu une radiothérapie adjuvante avant une stabilisation sans récurrence

d. Chimiothérapie :

La Dacarbazine est l'agent utilisé en première intention, dans la littérature une réponse chez plus de 20% des patientes a été reportée. Harting and KIM [114] ont présenté le cas de onze patientes atteintes d'un mélanome vulvo-vaginal dans les stades avancés, chez qui une bio-chimiothérapie (cisplatine, vinblastine, dacarbazine, interféron alpha ou IL2) a été administrée, la survie médiane était de 10 mois, en outre ils ont suggéré la bio chimiothérapie comme traitement néoadjuvant chez certaines patientes avec des tumeurs étendues nécessitant une chirurgie extensive.

Dans notre série, la décision de chimiothérapie a été prise pour une patiente mais patiente décédée avant de commencer son traitement.

e. Immunothérapie:

Un traitement toujours en cours d'évaluation. L'interféron peut être discuté pour les mélanomes vulvaires de plus de 1,5mm ou d'indice de Breslow supérieur à 1 mm, il peut être aussi indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire [1].

Benjamin Piura [77] a rapporté le cas d'une jeune femme atteinte d'un mélanome primitif vulvaire au stade de métastases ganglionnaires qui a bénéficié d'une hémivulvectomie radicale et une lymphadénectomie pelvienne bilatérale associée à l'administration d'un vaccin allogénique spécifique anti-mélanique. La survie postopératoire était de 15ans ce qui représente une durée exceptionnelle.

Selon une étude réalisée à l'hôpital A.C.Camargo cancer en Brésil [96] sur une durée étalée de janvier 1987 à décembre 2006, onze patientes atteintes d'un mélanome primitif vulvaire ont été admises. Toutes les patientes ont bénéficié d'une vulvectomie radicale avec une chirurgie extensive au vagin chez l'une d'entre elles. Une reprise chirurgicale a été réalisée chez cinq patientes à cause d'une récurrence locale ou régionale, le curage inguinal a été réalisé chez 6 patientes, sans affecter la survie ce qui rejoint les résultats de la littérature. La décision thérapeutique a été de mettre la patiente sous chimiothérapie à base de cisplatine ou carboplatine.

Aucune de nos patiente n'a été mise sous immunothérapie

2. Traitement du mélanome malin vaginal :

a. La chirurgie :

Malgré la panoplie étendue des différentes attitudes thérapeutiques, la chirurgie demeure la méthode de choix. L'étendue de ce traitement reste un sujet à des controverses [33] De nombreux auteurs pensent que, même dans les plus petites lésions du vagin avec invasion minime, la chirurgie radicale (pelvectomie antérieure et postérieure) doit être réalisée pour éviter la récurrence locale dont le taux peut dépasser 80% dans le cas contraire. [44]

Cobellis et al ont déclaré que le traitement devrait consister en une large exérèse chirurgicale de la tumeur en raison du caractère agressif du mélanome vaginal [97]. Gleister et al suggèrent une exentération pelvienne quand l'invasion dépasse 3mm et ont montré que la survie à cinq ans est de 50% quand les ganglions pelviens étaient négatifs. [44]

Chung et Ariel, avec des séries respectivement de 19 et 48 patientes, concluent que la prise en charge optimale du mélanome primitif du vagin repose sur la chirurgie radicale complétée par un curage ganglionnaire régional [54]. Skawronek et Rozsak ont également défendu le traitement chirurgical radical [98].

Par contre, DAVIDSON [99] avait fait une revue de 32 MM vaginaux dont 7 du vagin traités par chirurgie, sur une durée de 20 ans, a remarqué que quel que soit l'étendue du traitement chirurgical, aucune différence n'est constatée que-ce-soit sur le contrôle local, la durée de rémission ou la survie des patientes.

En effet, la chirurgie radicale n'a pas fait sa preuve, même sur le contrôle local du mélanome malin [100] La pratique systématique devrait être abandonnée, parce que malgré son étendue, la gravité du pronostic reste inchangée [32].

Concernant la reconstruction vaginale, en cas d'exentération pelvienne antérieur, postérieur ou totale, cette intervention vise à combler l'excavation pelvi-périnéale, il s'agit préférentiellement des lambeaux musculo-cutanés pédiculés des muscles grand droit voir de lambeau libre du muscle grand dorsal. Les complications ne sont pas négligeables parfois mal supportée compte tenue de l'irritation, de la nécessité de dilatations répétées, et de la présence parfois d'écoulements. [101]

Le prélèvement du ganglion sentinelle pourrait éviter la morbidité des curages extensifs inguinaux et pelviens. De plus, une lympho-scintigraphie préopératoire permettrait de connaître la cartographie du drainage de la tumeur. Celle-ci ne respecte pas toujours le drainage conventionnel inguinal pour les tumeurs du tiers inférieur du vagin et pelvien pour les tumeurs des deux tiers supérieurs [36]

Pour nos six patientes pour lesquelles le diagnostic de mélanome vaginal a été posé, une seule patiente a bénéficié d'une résection chirurgicale avec marges saines à l'anapath. Les autres patientes étaient dans un stade localement avancé avec +/- des métastases multiples ne permettant une résection chirurgicale. le diagnostic a été posé chez une patiente sur biopsie mais la patiente est perdue de vue

b. La radiothérapie :

La radiothérapie peut être considérée comme option thérapeutique dans la prise en charge de ces tumeurs. Les travaux menés par Irvin [92] et d'autres cas rapportés dans la littérature insistent que le mélanome malin vaginal ne soit «radiatorésistant». L'exérèse locale large de la tumeur suivie par une radiothérapie hypofractionnée, peut améliorer le contrôle local et régional. CHUNG, dans une revue de littérature concernant la radiothérapie dans les tumeurs vaginales primitives, soulignait l'intérêt de la radiothérapie combinée : irradiation externe de la totalité du vagin associée à une irradiation intracavitaire. [54]

Pour une survie supérieure en comparaison avec les résultats de la radiothérapie externe seule, cette méthode associative serait efficace dans les stades précoces.

Dans notre série, deux patientes ont été mise sous radiothérapie première pour des mélanomes vaginaux localement avancé. Une patiente a bénéficié d'une association radiothérapie externe et curiethérapie adjuvantes à la résection chirurgicale, mais décédée après apparition de métastases multiples.

c. La chimiothérapie et l'immunothérapie :

En raison du nombre restreint de cas publiés, le rôle de la chimiothérapie n'est pas encore bien défini, elle ne semble pas améliorer les résultats thérapeutiques.

Wang et al ont souligné que la chirurgie associée à la chimiothérapie et l'immunothérapie est l'approche thérapeutique principale. [102]

Stellato et al ont montré que la chimiothérapie avec la dacarbazine (DTIC) et l'administration de l'interféron alpha (INF- α) a été efficace. [103]

Dans un essai randomisé par Eastern cooperative Oncology group, Kirkwood et al ont démontré que l'INF- α -2b prolonge la survie sans récurrence et la survie globale. [104]

En cas de récurrence ou métastases, les médicaments anticancéreux les plus utilisés sont la DTIC, les nitro-urées, les alcaloïdes, la bléomycine, les sels de platine ou les taxanes, le taux de réponse est minime avec un taux de réponse partiel de 15 à 20%.

Dans notre série, la chimiothérapie a été indiquée chez deux patientes qui sont décédées avant de recevoir leur traitement. Une troisième patiente est actuellement sous chimiothérapie palliative après refus de la chirurgie et évolution tumorale avec apparition de métastases sous radiothérapie.

3. Mélanome du col utérin :

a. La chirurgie :

Le traitement du MM du col utérin est chirurgical. Du fait de sa taille, de son épaisseur, Il nécessite théoriquement une exérèse passant de trois à cinq centimètre du col. Le geste initial consiste en colpohystérectomie élargie, une

lymphadénectomie pelvienne est souhaitable puisque 30% des ganglions macroscopiquement normaux sont le siège d'un envahissement microscopique. [105]

Vu la rareté de la lésion, environ 60 cas sont décrits dans la littérature et aucune codification n'a été avancé. Parmi les 39 cas décrits, le traitement n'a été précisé que chez 19 d'entre elles, les trois premiers cas rapportés ont bénéficié d'une excision locale dans deux cas et d'une hystérectomie par voie vaginale dans un cas, L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et/ ou une vaginectomie partielle est la technique le plus utilisé, réalisé dans 24 cas dont 19 avec curage ganglionnaire.

La place du curage ganglionnaire reste controversée, il ne semble pas améliorer le pronostic, en effet, Pinedo a rapporté le cas d'une patiente de 26 ans ayant un mélanome malin primitif stade IIB traitée par une exentération pelvienne avec un curage lombo aortique, décédée après 11 mois de recul [39].

Dans notre série, aucune de nos patiente n'a bénéficié de chirurgie vu l'état local avancé avec présence de métastases.

b. La radiothérapie :

La radiothérapie a été proposée pour augmenter le taux de contrôle locorégional, nécessitant des doses 45–60 Gy après une chirurgie insatisfaisante, une infiltration paramétriale ou un envahissement ganglionnaire.

Dans les stades avancés le rôle de la RT rentre également dans la réduction du volume tumoral ainsi qu'un rôle palliatif important. Dans 39 cas rapporté dans la littérature, La radiothérapie a été utilisée dans 17 cas, exclusive chez cinq patientes

dont le stade était avancé, combinée à la chirurgie chez 12 patientes dont deux en préopératoire et dix en postopératoire à la dose de 40 à 50 grays. [39, 105]

Dans notre série, l'indication d'une radiothérapie palliative a été posée, mais non reçue : patiente décédée avant.

c. Chimiothérapie

Le rôle de la chimiothérapie reste un sujet de controverses, la dacarbazine est l'agent le plus utilisé dans les cas localement avancés. Les résultats obtenus par la chimiothérapie ne sont pas encourageants mais, dans les localisations métastatiques, des taux de réponse entre 15 et 20% ont été rapportés pour divers protocoles, sans bénéfice sur la survie. Dans 39 observations rapportées dans la littérature, la chimiothérapie a été administrée dans neuf cas, après une chirurgie seule dans quatre cas et après une association radio-chirurgie dans cinq cas. Cette chimiothérapie était à base de dacarbazine seul ou en association avec d'autres antimitotiques, aucune réponse n'a été notée. [36,39].

Une patiente dans notre série a été mise sous chimiothérapie avec poursuite évolutive tumorale et décès.

d. Immunothérapie

L'inefficacité de l'immunothérapie a été déduite à partir de données de littérature rare [105].

D. Surveillance post thérapeutique du mélanome du tractus génital :

Cette surveillance est clinico-radiologique et se fait selon plusieurs modalités :

1. Surveillance clinique :

Pour le mélanome de faible épaisseur, Breslow ≤ 1 mm : surveillance clinique est semestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie.

Pour le mélanome de plus mauvais pronostic (Breslow >1 mm, localisation ganglionnaire), la surveillance clinique est trimestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie.

2. Surveillance Radiologique :

Une échographie des aires ganglionnaires, optionnelle tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans.

Les examens d'imagerie complémentaire (TDM cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou PET-Scan) au cours des 5 premières années à discuter au cas par cas pour les tumeurs à haut risque évolutif [106]

IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC

A. Mélanome malin vulvaire :

1. Evolution locale :

L'évolution locale des MM de la vulve se fait comme au niveau de la peau en deux phases :

- L'une horizontale où les mélanocytes prolifèrent surtout en surface
- L'autre verticale avec progression vers les couches en profondeur

L'invasion en profondeur est évaluée selon la méthode de BRESLOW, soit rarement celle de CLARK modifiée par CHUNG en raison l'absence de définition précise du derme papillaire au niveau de la vulve [54].

Dans notre série, aucune récurrence locale n'a été observée après chirurgie

2. Extension à distance :

Elle se fait à la fois par voie lymphatique et hémotogène. L'atteinte ganglionnaire inguinale représente une étape importante qui précède l'atteinte des chaînes pelviennes. Le risque de métastases ganglionnaire est directement proportionnel au niveau d'invasion. Les métastases à distance touchent surtout le foie, les poumons, mais également le cerveau et l'os.

Dans notre série, une patiente a évolué vers l'apparition de métastases multiples 1 mois après chirurgie. La deuxième patiente est restée stable sans signes de récurrence ni évolution.

3. Pronostic :

A l'opposé des MM cutanés, le pronostic du MM est très mauvais. Globalement, les taux de survie à 5 ans rapportés dans la littérature varient entre 20% et 54%. [30,49] Le facteur de plus mauvais pronostic est la présence d'envahissement ganglionnaire, corrélé au stade clinique et post opératoire.

Un envahissement ganglionnaire est associé à une survie à cinq ans de 24% contre 68,3% en cas de Négativité. Le pronostic est sombre avec un risque élevé de récurrence locale et d'envahissement métastatique. [1]

Le taux de survie à 10 ans selon l'indice de BRESLOW était comme suit [125] :

- < 0.75 mm 84%
- 0.75 – 1.5 mm 68%
- 1.5 – 3mm 44%
- > 3 mm 22%

Pour beaucoup d'auteurs, l'atteinte ganglionnaire inopérable assombrit le pronostic.

Dans la série Gökaslan, aucune patiente ayant des métastases ganglionnaires n'a survécu 5 ans. L'atteinte du clitoris et les atteintes multifocales seraient péjoratives. [107]. Ce qui concorde avec notre série ou le cas de patiente avec mélanome vulvaire et métastases ganglionnaire à l'anapath est décédée 1 mois après chirurgie.

L'invasion vasculaire et la quantité d'ADN mesurée par cytométrie de flux auraient une valeur prédictive aussi bien pour la survie globale que celle sans maladie. [50]

La survie des malades relativement jeunes est meilleure que celle des malades plus âgées. [108]

B. Mélanome malin vaginal :

L'espérance de vie des MM vaginaux à 5 ans est de 7% dans la littérature, la survie moyenne est de 18 mois. [23, 54,56]

L'extension en profondeur reste pour la majorité des auteurs l'élément pronostic majeur précisé par l'indice de BRESLOW. L'atteinte ganglionnaire assombrit le pronostic, et diminue la survie médiane de 30 à 7,8 mois. [1]

L'indice de CLARCK ne pouvant pas être adopté ici car on ne dispose pas du même nombre de couches comme la peau. Le risque de métastases augmente avec la croissance en profondeur. Selon BRESLOW, même à niveaux égaux, les MM les plus épais sont les plus péjoratifs (épaisseur > 1,5 mm).

Aucune patiente dont la lésion dépasse 3 mm d'épaisseur n'a pu vivre 5 ans [54]. Selon KHOO, seules les patientes ayant un stade I peuvent survivre plus de 5 ans. [41]

Donc l'épaisseur tumorale reste l'élément fidèle pour juger le pronostic.

Dans notre série, le diagnostic de mélanome malin vaginal a été posé chez 66% des cas de nos patientes dans une stade localement avancé avec le plus souvent des métastases associées rendant le pronostic fâcheux. Une patiente a été perdue de vue et une autre décédée dès apparition de métastases après chirurgie et radiothérapie

C. Mélanome malin du col utérin :

L'évolution des MM cervicaux est péjorative, la profondeur de l'invasion et le stade dominant le pronostic, mais il convient de tenir compte aussi de l'atteinte lymphatique, des embolies vasculaires, de la réaction lymphocytaire et de l'importance de la néovascularisation. [94, 105]

Comme dans les épithéliums, l'envahissement lymphatique peut survenir même pour les stades précoces, il se fait vers les trois territoires de drainage du col utérin, puis en inter-aortocave. [109] En cas d'envahissement vaginal, les territoires inguinaux peuvent être intéressés. L'extension locale se fait vers le vagin, la vulve, les paramètres et les parois pelviennes plus que vers le corps utérin . Les métastases générales touchent essentiellement le foie, le poumon, mais aussi le cerveau, l'os et l'intestin. [109]

Le pronostic du MM du col est très mauvais; la survie est brève, en moyenne entre 6 mois et 2 ans [109,110]. Une compréhension plus approfondie des facteurs

pronostiques impliqués est nécessaire afin qu'un système de stadification complet et uniforme puisse être développé. Quelle que soit l'étendue de la chirurgie primaire, des marges histologiques positives ou la présence de mélanome in situ au bord de l'échantillon entraînent une incidence plus élevée de récurrence et des taux de survie plus faibles [110].

Dans notre série, le diagnostic a été posé à un stade localement avancé chez les 2 patientes avec un pronostic très mauvais fait d'une évolution tumorale avec décès sous chimiothérapie palliative chez la première et décès avant début de la radiothérapie palliative chez la deuxième.

CONCLUSION

Le mélanome malin primitif du tractus génital féminin est une pathologie rare, les mécanismes de la carcinogénèse de cette lésion tumorale sont encore mal élucidés.

Sa symptomatologie est peu caractéristique engendrant ainsi un retard diagnostique et donc une accentuation de la vigilance des praticiens vis à-vis de cette pathologie semble être la clé d'une morbidité moindre.

L'anatomopathologiste, joue un rôle primordial dans le diagnostic, ce dernier peut cependant être difficile surtout quand l'aspect morphologique est peu évocateur d'où l'importance de l'étude immunohistochimique qui permet d'adresser le diagnostic par l'utilisation des anticorps mélanocytaires.

Il n'y a pas de consensus thérapeutique concernant les mélanomes du tractus génital féminin, cependant il repose sur les mêmes principes thérapeutiques que le traitement des mélanomes cutanés pour le traitement systématique et sur les traitements des cancers gynécologiques pour les traitements locorégionaux.

Le pronostic reste globalement très défavorable marqué par des récurrences fréquentes et précoces. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge avancé, l'invasion ganglionnaire ainsi que la présence de métastases à distance. D'autres facteurs ont pu être mis en évidence dans différentes études, comme la présence d'ulcération, l'épaisseur tumorale, l'index mitotique élevé ainsi que l'invasion vasculaire et ganglionnaire.

La découverte de la présence de mutation de c-Kit permet de penser que les inhibiteurs de ce récepteur tels que l'imatinib ou le sunitinib, pourraient améliorer la survie.

Résumé

Le mélanome malin primitif du tractus génital féminin est une tumeur extrêmement rare, elle représente moins de 2% des mélanomes toutes localisations confondues. Cette tumeur s'observe fréquemment au niveau de la vulve mais rarement au niveau du col utérin et du vagin.

Le diagnostic est souvent initialement méconnu et se fait à un stade tardif à l'occasion de métrorragies ou de masse tumorale. Il nécessite obligatoirement le recours à la biopsie avec étude anatomo-pathologique et immunohistochimique.

Sa prise en charge n'est pas codifiée avec plusieurs thérapeutiques proposées notamment dans le mélanome métastatique. Son pronostic est sombre, associé à un taux élevé de récurrences et à une survie courte.

Notre travail est une étude rétrospective à propos de dix observations, de mélanomes primitifs vulvaire, vaginal, et cervicale colligées au service de gynéco-obstétrique I du CHU Hassan II Fès. L'âge des patientes a varié entre 45 et 83ans avec une moyenne de 65,5ans, deux patientes sont célibataires. Les métrorragies étaient le principal motif de consultation, une des patientes a consulté pour une masse vulvaire. Toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie confirmant le diagnostic histologique de mélanome. Un bilan d'extension fait pour les patientes objectivant des lésions métastatiques pour quatre patientes. Trois patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical et les sept autres patientes ont été adressées pour chimiothérapie. Une patiente perdue de vue avant le traitement.

L'objectif de notre travail est d'analyser les facteurs épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs ainsi que le pronostic de cette tumeur rare avec une revue de la littérature.

Summary

Primary malignant melanoma of the female genital tract is an extremely rare tumor, accounting for less than 2% of all melanomas. It is frequently found in the vulva, but rarely in the cervix or vagina.

Diagnosis is often initially unrecognized, and is made at a late stage when metrorrhagia or a tumour mass is detected. Biopsy with anatomopathological and immunohistochemical studies is essential.

Its management is not codified, with several therapies proposed, notably for metastatic melanoma. The prognosis is poor, with a high rate of recurrence and short survival.

Our work is a retrospective study of ten observations of primary vulvar, vaginal and cervical melanomas collected in the gynecology-obstetrics I department of CHU Hassan II Fès. Patient age ranged from 45 to 83 years, with an average of 65.5 years; two patients were single. The main reason for consultation was metrorrhagia; one patient consulted for a vulvar mass. All patients underwent biopsy, confirming the histological diagnosis of melanoma. Four patients underwent an extension workup, which revealed metastatic lesions. Three patients were treated surgically, while the other seven were referred for chemotherapy. One patient was lost to follow-up.

The aim of our work is to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary factors as well as the prognosis of this rare tumor, with a review of the literature.

ملخص

الأورام من 2% من أقل يُمثَّل حيث للغاية، نادر ورم هو الأنثوي التناسلي الجهاز في الأولي الخبيث الميلانيني الورم المهبل أو الرحم عنق في يوجد ما نادراً ولكن الفرج، في الورم هذا يوجد ما غالباً. مجتمعة المواقع جميع في الميلانينية

كتلة أو خبيث ورم حدوث عند متأخرة مرحلة في التشخيص ويتم البداية، في التشخيص على التعرّف يتم لا ما غالباً. مناعية وكيميائية تشريحية دراسات مع خزعة إجراء الضروري من. ورمية

مع سيئاً، التشخيص يكون. المنتشر الميلانيني للورم خاصةً المقترحة العلاجات من العديد وجود مع علاجه، تقنين يتم لم الحياة قيد على البقاء مدة وقصر الإصابة تكرار معدل ارتفاع

تم التي الرحم وعنق والمهبل الفرج في الأولية الميلانينية الأورام عن ملاحظات لعشر رجعي بأثر دراسة هو عملنا إن 83 و 45 بين المريضات أعمار تراوحت. بفاس الثاني الحسن الجامعي المستشفى في 1 والتوليد النساء أمراض قسم في جمعها المريضات إحدى وكانت المهبلية؛ النزيف هو للاستشارة الرئيسي السبب كان. عازبتان مريضان وكانت سنة، 65.5 بمتوسط سنة أربع وخضعت. الميلانيني للورم النسيجي التشخيص لتأكيد المريضات جميع من خزعة أخذ تم. الفرج في كتلة بسبب استشيرت قد الآخرين السبعة المرضى إحالة وتمت جراحياً مريضات ثلاث علاج تم. ثقيلية آفات وجود عن كشفت تمديدية لدراسات مريضات العلاج قبل للمتابعة واحد مريض فُقد. الكيميائي للعلاج

مع النادر الورم هذا تشخيص إلى بالإضافة والتطويرية والعلاجية والسريرية الوبائية العوامل تحليل هو عملنا من الهدف الأدبيات مراجعة

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Trone JC, Guy JB, Mery B, Langrand Escure J, Lahmar R, Moncharmont C, Rivoirard R, Semay T, Chauleur C, Collard O, Vignot S, Magné N. Mélanomes du tractus génital féminin : état des lieux. Bull Cancer 2014 ; 101 ; 102–6.
- [2] Gaudy–Marqueste, C.; Monestier, S.; Grob, J.–J. (2007). Mélanome. EMC – Dermatologie, 2(3), 1–14.
- [3] EDWARD J. ESCOTT A variety of appearances of malignant melanoma in the head Radiographics, 2001, 21 : 625–39.
- [4] T. Passeron ; R. Ballotti ; J. –P. Ortonne. Mélanogénèse, EMC – Dermatologie–Cosmétologie November 2005
- [5] H. Montaudié, C. Bertolotto, R. Ballotti, T. Passeron ; Physiologie du système pigmentaire. Mélanogénèse ; EMC dermatologie 2013
- [6] JA, Lawson W, Zak FG, Roffman JD. The presence of melanocytes in the human larynx. Laryngoscope 1972;82:824–35 ;
- [7] Grosshans É. Malformations congénitales de la peau. Encycl Méd Chir, Dermatologie (1999), 98–765–A–10, 10P
- [8] Goldman JA, Lawson W, Zak FG, Roffman JD. The presence of melanocytes in the human larynx. Laryngoscope 1972;82:824–35.
- [9] Structure de la peau. Ann Dermatol venereol 2005 ;132 :855–48.
- [10] Stretch JR, Gatter KC, Ralfkiaer E, Lane DP, Harris AL. Expression of mutant p53 in melanoma. Cancer Res 1991; 51: 5976–9.
- [11] K zinelabidine. Cancers cutanés : étude prospective à propos de 103 cas. Thèse2008

- [12] Boris C. Bastian, Mohammed Kashani-Sabet, Henning Hamm, Tony Godfrey et al. Gene Amplifications Characterize Acral Melanoma and Permit the Detection of Occult Tumor Cells in the Surrounding Skin. *CANCER RESEARCH* 60, 1968-1973, April 1, 2000
- [13] Ronnstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c Kit. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2535Y2548.
- [14] Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinas expression in melanocytic lesions by tissue array. *J Cutan Pathol.* 2003; 30:539Y547.
- [15] I. TEMPLIER , J. CHARLES, M.-C. COMBE ; Mutation du gène CDKN2A et perte d'activité de la protéine p16 chez un malade traité par L-Dopa et atteint de mélanomes sporadiques multiples ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie*
- [16] L.Meunier. Photoprotection (interne et externe). *Encycl Méd Chir, Dermatologie* (2008), 98-944-A-10
- [17] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340Y4346.
- [18] 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.
- [19] Larcen CJ. Clearing up the p16INK4a-p14/p19ARF imbroglio *Bull Cancer* 2001;88: 1055-8.
- [20] Rubinfeld B, Robbins P, El Gamil M, Albert I, Porfiri E, Polakis P. stabilization of betacatenin by genetic defects in melanoma cell lines. *Science* 1997; 275: 1790-2.

- [21] Soengas MS, Capodieci P, Polsky D, et al. Inactivation of the apoptosis effector APAF 1 in malignant melanoma. *Nature* 2001; 409: 207–11
- [22] Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE 2nd, Abernethy AP et al. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia
- [23] K. Ragnarsson Olding., Kanter–Tewensohn LR., Lagerlof FB., Nilsson BR., RINGBORG UK. Malignant melanoma of the vulva in a nation wide, 25 year study of 219 swedish females. Predictors of survival. *Cancer*, 1999, 86 (7) : 1285–93.
- [24] Valerie E. Sygiyama , John K. Chan, Jacob Y. Shin, Jonathan S. Berek, Kathryn Osann and Daniel S. Kapp. Vulvar Melanoma. *Obstet Gynecol* 2007; 110:296– 301
- [25] 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.
- [26] N B Séguin, N Soufir. *Cancérologie fondamentale. Cancers cutanés*. Edition John Libbey 2005. P: 270–275.
- [27] référentiel élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d’Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne–Ardenne (ONCOCHA) et de Franche–Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 17 mai 2013.
- [28] Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008; 9:973–981.

- [29] Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE 2nd, Abernethy AP et al. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia
- [30] Boel K. Ragnarsson Olding., Hemming J., Ringborg U.K., Rutqvist LE. Malignant melanoma of the vulva and vagina : trends in incidence, age distribution and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984. *Cancer*, 1993, 71 (5) : 1893–97
- [31] Valerie E. Syguyama , John K. Chan, Jacob Y.Shin, Jonathan S.Berek, Kathryn Osann and Daniel S. Kapp. Vulvar Melanoma. *Obstet Gynecol* 2007; 110:296– 301
- [32] N.Sellal, H.Haddad, N. benchakroun, Z.Bouchbika, H.Jouhadi, N.Tawfiq, S.Sahraoui, A.Benider Melanoma malin primitif du vagin : à propos d'un cas avec revue de littérature *IJ Femme* 2011–02–004
- [33] Vaysse C, Pautier P, Filleron T, Maisongrosse V et al. A large retrospective multicenter study of vaginal melanomas: implications for new management. *Melanoma Res.* 2013;23:138–46.
- [34] T. Gauthier a, C. Uzan a, S. Gouy a, A. Kane a, A. Calvacanti a, C. Mateus b, C. Robert b, F. Kolb a, P. Morice melanoma vaginale : une localisation défavorable. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 40 (2012) 273–278
- [35] Reid CG, Roberts JA, Hopkins MP, Barrett RJ, Morlev GW. Vaginal malignancy *Obstet Gynecol* 1991 3: 73–77
- [36] Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2010; 116 : 1358–65.
- [37] Marija Mihajlovic, Slobodan Vlajkovic, Predrag Jovanovic, Vladislav Stefanovic Primary mucosal melanomas *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):739–753

- [38] CID JM. Melanoid pigmentation of the endocervix : a neurogenic visceral argument. *Ann Anat Pathol (Paris)* 2009; 4: 617–28.
- [39] Pinedo F., Ingelmo J.M., Miranda P., Garcon A., Lopez J.I. Primary malignant melanoma of the uterine cervix : case report and review of the literature. *Gynecol Obstet* 1991 ; 31 : 121–124
- [40] Raber G., Mempel V., Jackish C., Patt V., Schneider H.P.G. Das primar maligne melanoma der cervix uteri–fallbericht und literaturuberblick *Zentralbl Gynakol* 1993 ; 115 : 503–507
- [41] Khoo US., Collins RJ., Ngan HY. Malignant melanoma of the female genital tract. *Pathol.*, 1991, 23 : 321–17
- [42] Owens O.J., Pollard K., khoury G., Dyson J.E.D ., Jarvis G.J. , et al case report : primary melanoma of the uterine cervix. *Clin radiol* 1988 ; 39 : 336–338
- [43] L.Amenssag, F.Elidrissi, I.Erchidi, A.Melhouf, F.El Mrabet, R.Brhami, D.Ferhati, A.Lakhdar, A.Rhrab, A.Kharbach, A.chaoui. Mélanome malin primitive du col utérin, *la presse médicale* Vol31, N°21–juin 2002
- [44] Gleister J.P, Look K.Y, Moore D.A, Sutton G.P Pelvic exenteration for malignant melanoma of the vagina or urethra with over 3mm of invasion *Gynecol Oncol* 1995; 59(3) : 338–341
- [45] Boel K. Ragnarsson Olding : Primary malignant melanoma of the vulva.
- [46] Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, Lowe L, Schwartz JL, Reynolds KR, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 554–62

- [47] Chiu NT, Weinstock MA. Melanoma of oronasal mucosa. Population based analysis of occurrence and mortality. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122:985-988
- [48] Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. Cancer Causes Control. 1997;8:246 -252
- [49] Breslow A . : Pronostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. J. Cutan. Pathol., 1997,6 : 208-12
- [50] Capello X., Wong TY., Kawashima OM., Sober AJ., Nogita T., Mihm MC. Melanoma relapse of the upper third, treated with BCG and Binterferon. Obstet. Gynecol. 1999, 2, 3 : 88-92
- [51] Melhouf M.M., El Amrani N., Melhouf MA., Pujol H., Dubois JB. Les mélanomes malins de la vulve : présentation de 7 cas. Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1997, 92 (5) : 339-43.
- [52] ARIEL.I.M , IVERSENK., ROBINS ER. Malignant melanoma of the female genital system : a report of 48 patients the review the littérature J.surg.oncol., 1981,16 : 371-83
- [53] Katherine Y. Look., Roth LM., Sutton GP. Vulvar melanoma reconsidered. Cancer, 1993, 72 (1) : 143-46
- [54] Chung A.f ., Casey M., Flannery Malignant melanoma of the vagina : report of 19 cases. Obstet. Gynecol., 1980 , 55 (6) : 720-27
- [55] Levitan Z, Gordon A , Kaplan. Primary malignant melanoma of the vagina, report of four cases and review of the literature. Gynecol Oncol 1989, 33: 85-90

[56] Fleming H, Mein P. Primary melanoma of the cervix : a case report. Acta Cytol 1994 ; 38 : 65–9.

[57] Fouchardiere A. Melanoma. Académie internationale de pathologie (division française) 2004 92

[58] Feishter G., Curschellas E, Gobat S, Rickli J. Malignant melanoma of the uterine cervix ; case report including cytology, histology and immunocytochemistry. Cytopatology 1995 ; 6 : 196–200.

[59] L. MAROT, B. WEYNAND. FORMES ANATOMOCLINIQUES : CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES MÉLANOMES. Louvain médical. 2007 ; 126, 6 : 201–209.

[60] L. MAROT, B. WEYNAND. FORMES ANATOMOCLINIQUES : CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES MÉLANOMES. Louvain médical. 2007 ; 126, 6 : 201–209.

[61] Académie internationale de pathologie. Diagnostic des tumeurs mélaniques. Edition 2002. P : 8–21

[62] 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.

[63] Seetharamu, N., Ott, P.A. and Pavlick, A.C. (2010) Mucosal melanomas: A case-based review of the literature. The Oncologist, 15, 772–781.

[64] Haute Autorité de santé – Service évaluation médico-économique et santé publique Rapport stratégie de prise en charge précoce du mélanome. – Octobre 2006

- [65] An JS, Wu LY, Li N, Li B, Yu GZ, Liu LY. Clinical analysis of 42 cases of primary malignant melanoma in female genital tract. 2007 May;42(5):320–4. [66] 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.
- [67] Di–cesare MP, Anlunes A, Truchetet F. Mélanome Encycl Med chir. Dermatologie. 98–595–A–10.200 : 15p
- [68] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. Paris: Andem; 1995.8.
- [69] Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. Functional surgery in subungual melanoma. Dermatol Surg 2003;29(4):366–74.
- [70] Lazar A, Abimelec P, Dumontier C. Full thickness skin graft for nail unit reconstruction. J Hand Surg [Br] 2005;30(2): 194–8.
- [71] Kanaki T, Stang A, Gutzmer R, Zimmer L et al. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. Eur J Cancer. 2019;119:18–29.
- [72] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK et al. Melanoma staging: Evidence–based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 ;67:472–492.
- [73] Saiji, E.; Saadi, A.; Matter, M.; Roulin, D.; Demartines, N.; Bouzourene, H. (2011). Analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle du mélanome : impact sur la survie. , 31(5),

[74]Vuylsteke R.J., van Leeuwen P.A., Staius 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.

[75] de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy Cancer 2002; 94: 486–91.

[76] S, Saiag P, Guillot B, et al. Prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Bull Cancer.2006 ; 93(4):371–84.

[77] Benjamin Piura. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. Lancet Oncol 2008 ; 9 : 973–81.

[78] Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy:moving beyond current vaccines.Nat Med. 2004;10(9):909–15 95

[79] 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.

[80] Quaglino P,Marenco F, Osella-Abate S, et coll. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. Ann Oncol 2010;21:409–14.

[81] BouwhuisMG, Suci S,Testori A, et coll. Phase III trial comparing adjuvant treatmentwith pegylated interferon Alfa-2b versus observation:prognostic significance of autoantibodies--EORTC 18991. J Clin Oncol 2010; 28:2460–6.

- [82] Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, et coll. Recombinant interleukin-2-based therapy in advanced melanoma: experience Linette G, et coll. Ipilimumab monotherapy in randomized, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11:155.
- [83] 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.
- [84] 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 ;
- [85] 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.
- [86] Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327Y2334.
- [87] Michael A. Postow, MD and Richard D. Carvajal, MD *The Cancer Journal & Volume* 18, Number 2, March/April 2012
- [88] Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, et coll. oral, Phase I pharmacokinetic and study small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139-46

[89] ragini Kudchadkar, MD,* Kim H.T. Paraiso, MS,pp and Keiran S.M. Smalley, PhD
The Cancer Journal & Volume 18, Number 2, March/April 2012 Targeting BRAF in
Melanoma Copyright © 2012

[90]Lippincott Williams & Wilkins. 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.

[91] Terheyden P,Houben R,Pajouh P et coll.Response to imatinibmesylate depends
on the presence of the V559A–mutated KIT oncogene. *J Invest Dermatol* 2010
Jan;130(1):314–6

[92] Irvin W.P, Bliss S.A, Rice L.W, Taylor P.T, Andersen W.A, Malignant melanoma of
the vagina and locoregional control: radical surgery revisited *Gynecol Oncol* 1998;
71(3) : 476–480

[93] Trimble E.I., Lewis JL., Williams LL., Curtin JP., Champman D., Woodruff JM.,
Rubin SC. Management of vulvar melanoma. *Gynecol. Oncol.*, 1992, 45 : 254–8

[94] Rodriguez AO. Female genital tract melanoma: the evidence is only skin deep.
Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 1–4.

[95] Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal
mucosal melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14: 517–20.

[96] Glauco Baiocchi, Joao Pedreira Duprat, Rogerio Izar Neves, Elza Mieko
Fukazawa, Gilles Landman, Gustavo Cardoso Guimaraes, Leonardo Jacomo
Valadares. *Sao Paulo Med J*.2010 ; 128(1) : 38–41

[97] cobellis L., Abeler VM., Kristensen GB., Kaern J., Trope C. Malignant melanoma
of the vagina. Are pat of 15 cases. *Eur Gynecol. Oncol.*, 2000, 21 (3) : 295–7

- [98] Showronek J, Rozsak A, A case of metastatic malignant melanoma of the vagina with a background of primary vaginal melanoma—clinical case *Ginecol Pol* 1997 ; 68 (8) : 390–393
- [99] Davidson T., Kissin M., Westbury G . : vulvo–vaginal malignant melanoma *Br. J. Obset. Gynécol.*, 1987, 94 : 473–76.
- [100] Errarhay S, Mamouni N, Mahmoud S, El fatemi H, Saadi H, Mesbahi O, Squalli N, Bouchikhi C, Amarti A, Bannani A *Journal of case reports* 2013 ; 3(1) : 169–175 ;
- [101] Ferron G, Martel P, Querleu D. Reconstruction vaginale après exentération pelvienne : quand la proposer et quelle technique ? *Bull cancer* 2003 ;90 :435–40
- [102] Wang Y, Chang W, Pu D Clinical analysis of 15 patients with primary malignant melanoma in the genital tract *Zhonghua Fu Chan Ke za zhi* 1997; 32(4) : 226–228
- [103] Stellato G, Todice F, Casella G, et al primary malignant melanoma of the vagina : case report *Eur J Gynaecol Oncol* 1998 ; 19(2) : 186–187
- [104] 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.
- [105] H. BOUFETTAL, M. NOUN, S. HERMAS, S. MAHDAOUI, N. SAMOUH, S. BENAYAD, S. AZZOUZI, S. ZAMIATI. mélanoma malin primitif du col utérin *Revue Marocaine du Cancer* 2010 ; 3 : 60–63.
- [106] Négrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients

adultes atteints d'un mélanome cutané MO texte court. Ann Dermatol Venereol.

2005 ; 132 : 10S3–10S85

[107] H, Sismanoğlu A, Pekin T, Kaya H, Ceyhan N. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121: 243–48.

[108] Norris HJ., Wen DR., Wong JH., Economou JS., Strom FK., Cagle LA. Melanome of the vagina. Am. J. Clin. Pathol., 1996, 46 (4) : 420–26.

[109] Houvenaeghel G, Bladou F, Jacquemier J, Antoine K, Delpero JR. Malignant melanoma of the uterine cervix. A propos of a case, with total colpo hysterectomy and vaginal reconstruction using a rectus abdominis flap. Ann Chir 1998 ; 52 : 93–6.

[110] Schloss Haver P W, Heller DS , koulos JP . Malignant melanoma of the uterine cervix diagnosed on a cervical cytologic smear . Acta cytological 1998 ; 42 N°4

[111] G. Chene^{1,2}, C. Moreau–Triby³, G. Lamblin¹, E. Cerruto¹, M. Mathe¹, P. Chene⁴, E. Nohuz¹. How I do... easily inguinal sentinel lymph node evaluation in vulvar cancer? Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 48, Issue 4, April 2020, Pages 393–397