

12-9 Mélanome cutané

F. Pham, L. Thomas

Le mélanome est le cancer du mélanocyte, cellule de la pigmentation de la peau. Il s'agit dans la majorité des cas d'une tumeur maligne cutanée; toutefois, des formes extracutanées existent, en particulier sur l'appareil oculaire, les sinus, le tube digestif et les méninges.

Diagnostiqué précocement, le mélanome cutané est une tumeur solide de bon pronostic; cependant, les formes métastatiques, malgré les progrès thérapeutiques récents, demeurent souvent létales. Il convient donc d'insister sur les moyens du diagnostic précoce, les critères de suspicion, les outils du diagnostic différentiel et du diagnostic positif.

Épidémiologie

Le nombre de nouveau cas de mélanomes en France pour l'année 2023 était de 9 109 et 8 813 chez l'homme et la femme respectivement, correspondant à des taux d'incidence de 14,6 et 15,4/100 000 habitants/an [1]. Le nombre de décès en 2022 était de 1 055 et 867 chez l'homme et la femme respectivement, avec une baisse annuelle du taux de mortalité de 1,5 % chez l'homme et de 0,8 % chez la femme entre 2012 et 2022, vraisemblablement attribuable aux progrès thérapeutiques. Ainsi, le mélanome est la quatrième tumeur solide en incidence chez la femme et la septième chez l'homme. Avec une augmentation de taux d'incidence entre 1990 et 2023 de 3,5 % par an chez l'homme et de 2,6 % par an chez la femme, le mélanome se place en première place de toutes les tumeurs solides en termes d'augmentation d'incidence chez l'homme et en cinquième place chez la femme (après le poumon, la thyroïde, le pancréas et le foie).

Le mélanome est une maladie multifactorielle combinant facteurs génétiques et environnementaux. Les données épidémiologiques permettent de définir la *population à haut risque de mélanome* [2] de la manière suivante avec un risque décroissant :

- *patients à très haut risque génétique de mélanome* : sujets porteurs d'une mutation germinale à haute pénétrance, c'est-à-dire patients atteints de xeroderma pigmentosum avec la mutation des gènes codant pour l'excision-réparation ou la réparation post-répllicative de l'ADN, sujets porteurs d'une mutation de *CDKN2A*, de *CDK4*, de *BAP1* ou de *MITF*;
- *patients porteurs d'un variant génétique faiblement prédisposant au mélanome* : présence de variants de *MC1R* (en particulier les variants RH : *red hair*) ou des variants portant sur d'autres gènes de la pigmentation (*TYR*, *OCA2*, *ASIP*). Il ne s'agit pas alors d'une maladie génétique au sens strict mais d'un variant normal prédisposant souvent à un phénotype clair avec yeux clairs et à une mauvaise aptitude au bronzage. Il faut toutefois noter que le phénotype peut être discordant, plus sombre, malgré la présence de variants de *MC1R*. L'identification de ces variants est rarement faite sauf conjointement à la recherche de prédisposition génétique. Dans ce cas, la présence, en association avec une mutation à très haut risque, de l'un ou plusieurs de ces variants augmenterait significativement le risque de mélanome;
- *patients porteurs de naevus congénitaux de grande taille* (diamètre ≥ 20 cm à l'âge adulte). Dans ce cas, la dégénérescence peut se produire chez environ 5 % de ces patients soit sur la lésion principale, soit à partir de satellites ou même sur la composante extracutanée du naevus et singulièrement les méninges. Ce phénomène connaît deux pics de fréquence, l'un pendant l'enfance, puis l'autre à l'âge adulte;

- *patients avec antécédents personnels et/ou familiaux de mélanome* en l'absence de mutation identifiée de l'un des gènes cités supra : environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial (au moins un apparenté du 1^{er} degré atteint). Toutefois il s'agit généralement d'un risque *polygénique* (plus rarement monogénique, cf. supra) chez des personnes partageant un phénotype clair et fréquentant un environnement favorisant similaire;
- *patients de phototype clair* (yeux clairs, multiples éphélides, cheveux clairs, mauvaise aptitude au bronzage et nombreux antécédents de coups de soleil);

- *patients porteurs d'un nombre élevé (≥ 50) de naevus pigmentaires* quel que soit leur type (les naevus dits « dysplasiques » ou « atypiques » soit du fait de leur grande taille et du caractère irrégulier de leur pigmentation ou de leur contour, soit du fait d'anomalies cytologiques et/ou architecturales à leur examen histologique ne constitueraient pas un facteur de risque supplémentaire indépendant du nombre global de naevus d'un individu);

- *patients fortement exposés aux rayons UV* du fait de leur lieu d'habitation, de leur mode de vie ou de leur profession.

Notons enfin que le mélanome est plus fréquent dans les populations les plus éduquées et les plus aisées financièrement et que cela peut refléter aussi le fait que ces patients aient un meilleur accès aux soins ainsi qu'aux programmes de dépistage (cf. infra).

Naturellement, les facteurs de risque peuvent se combiner, ce qui explique l'épidémiologie particulière du mélanome dans les pays avec une importante population à peau claire siégeant à des latitudes à forte exposition solaire naturelle comme c'est le cas du Queensland en Australie où l'incidence du mélanome est la plus élevée du monde (aux alentours de 76/100 000 habitants/an).

Les syndromes de prédisposition génétique au mélanome sont à connaître pour leurs risques d'autres cancers associés :

- pancréas et système nerveux central (syndrome mélanome-astrocytome) pour *CDKN2A*;
- rein pour *MITF*;
- mésothéliome, adénocarcinomes, carcinome rénal à cellules claires, mélanome oculaire pour *BAP1*;
- carcinomes cutanés pour le xeroderma pigmentosum.

Il est toutefois difficile d'expliquer tous les cas de mélanome cutané et malheureusement tout particulièrement certaines formes les plus agressives par ces facteurs de risque. D'autres sous-populations, en particulier les hommes âgés, sans facteur de risque connu de mélanome, présentant des mélanomes souvent localisés sur le dos et à évolution rapide échappent à cette définition comme le soulignent les travaux effectués à partir du registre des cancers du Bas-Rhin [3]. Des phénomènes physiopathologiques spécifiques pourraient expliquer ces mélanomes [4]. À moins que des raisons sociologiques n'expliquent, par un moindre accès aux soins et une méconnaissance des signes d'alarme à la fois de la part des patients et de leurs médecins, l'individualisation de ce sous-groupe, de moindre effectif certes, mais au sein duquel s'observe une forte mortalité.

Physiopathologie

Elle est complexe, mêlant des mécanismes génétiques mais également non génétiques, qui ne peuvent être détaillés dans ce chapitre, ainsi que des facteurs environnementaux.

Génétique du mélanome. La première étape de l'engagement d'un mélanocyte normal dans la mélanomagenèse est la survenue d'une (plus rarement de plusieurs) mutation activatrice d'oncogènes sur la voie RAS → RAF → MEK → ERK (*voie des MAP-kinases*) qui favorise la prolifération cellulaire et la survie. Ces mutations concernent *BRAF* dans 50 % des cas, *NRAS* 25 % des cas et/ou *NF1* dans 10 % des cas. Toutefois, elles ne sont pas suffisantes puisqu'elles sont retrouvées dans la quasi-totalité des naevus mélanocytaires à l'évolution pourtant parfaitement bénigne [5, 6].

L'engagement dans la mélanomagenèse semble requérir d'autres mutations somatiques additionnelles telles que celles inactivant des gènes suppresseurs de tumeur comme *CDKN2A*, *TP53*, *PTEN* qui sont toutefois des événements tardifs [6-8]. Justement, leur survenue tardive rend improbable leur rôle dans l'initiation tumorale, et ces mutations seraient plutôt impliquées dans la progression du mélanome.

L'exposition aux rayons UV joue un rôle crucial dans l'initiation et la progression du mélanome en accélérant l'accumulation de ces altérations génétiques oncogéniques qui résultent de défauts de réparation de l'ADN [9]. De façon surprenante, le lien entre les mutations initiatrices *BRAF*^{V600E} et *NRAS*^{Q61K/R} et les expositions UV n'est pas encore formellement démontré, ce qui épaissit encore plus le mystère sur la mélanomagenèse [10, 11]. En revanche, le rôle des rayons UV est marginal dans les mélanomes muqueux et acraux : les mutations *BRAF*^{V600E} sont rares dans ces sous-types non exposés au soleil, ce qui plaide tout de même pour un lien entre rayons UV et mutations de *BRAF* [12].

Les mécanismes expliquant comment des mutations de *BRAF* ou *NRAS* surviennent, la raison pour laquelle certains mélanocytes s'engagent dans la mélanomagenèse et la fonctionnalité des mutations associées au mélanome demeurent ainsi encore énigmatiques d'un point de vue purement génomique. Des mécanismes non génétiques influencent certainement la mélanomagenèse.

Cellules d'origine. La cellule d'origine du mélanome est toujours sujette à débat. Environ deux tiers des mélanomes, survenant en particulier dans les populations à risque intermédiaire (pas de mutation germinale hautement prédisposante), se développent en peau apparemment saine et non à partir d'un naevus préexistant [13, 14]. Il semblerait que dans les naevus mélanocytaires, l'acquisition de mutations oncogéniques soit contrebalancée par des mutations inactivatrices de potentiels oncogènes [15]. Les raisons pour lesquelles cet équilibre serait dérégulé dans certains naevus demeurent à ce jour inconnues.

Outre les mélanocytes différenciés normaux ou tumoraux des naevus pigmentaires, les autres cellules candidates à partir desquelles le mélanome pourrait être initié sont les cellules souches mélanocytaires au niveau des follicules pileux [16] mais également des cellules précurseurs du mélanocyte [17].

Plasticité phénotypique. Durant l'embryogenèse, les mélanocytes matures se différencient à partir de cellules précurseurs de la crête neurale qui sont hautement mobiles. Dans le contexte d'un mélanome, il existe une importante hétérogénéité intratumorale de telle sorte que certains mélanocytes tumoraux sont capables de se *dédifférencier* en retour vers un état phénotypique et transcriptomique similaire à ces cellules précurseurs (*neural-crest like*) activant tout un programme transcriptomique leur permettant d'avoir des capacités accrues d'invasion et probablement de dissémination métastatique [18, 19]. Cette plasticité de la cellule tumorale dans le mélanome lui confère vraisemblablement des propriétés d'évasion immunitaire pouvant favoriser sa progression et sa résistance aux traitements [20]. La question reste ouverte de savoir si des mélanocytes normaux ou des naevocytes sont capables d'une telle dédifférenciation lors de l'initiation tumorale.

Diagnostic clinique et paraclinique

Dans la majorité des cas, le mélanome se présente sous la forme cutanée, unguéale ou muqueuse accessible. C'est donc cette forme cutanée habituelle qui est ici décrite. Le lecteur peut se référer aux traités ophtalmologiques et oto-rhino-laryngologiques pour les mélanomes primitivement oculaires ou sinusiens. Quant aux mélanomes d'autres organes, ils empruntent généralement leur séméiologie aux tumeurs malignes de ces appareils et leur diagnostic est le plus souvent une « surprise histologique » dont il faut systématiquement s'assurer qu'elle est bien liée à une lésion primitive et non pas à la localisation métastatique d'un mélanome cutané simultané jusqu'alors passé inaperçu, voire à une lésion cutanée totalement régressive qu'il est parfois possible d'identifier cliniquement et/ou à l'interrogatoire [21].

Examen anatomopathologique

Le diagnostic positif du mélanome repose sur l'examen histopathologique, qu'il s'agisse d'identifier une tumeur primitive ou une métastase.

Pour le diagnostic initial, toute lésion pigmentée suspecte doit faire l'objet d'une *excision totale avec des marges millimétriques* lorsque cela est possible. En cas de lésion tumorale trop volumineuse et/ou étendue ou survenant sur une zone fonctionnellement à risque, un prélèvement partiel est possible, il doit alors cibler la zone la plus significative en termes pronostiques (zone la plus en relief en cas de lésion papuleuse, zone dermoscopiquement la plus atypique en cas de lésion maculeuse).

Le diagnostic histologique d'un mélanome métastatique est relativement aisé en cas de suspicion clinique ou de la présence de pigment. Parfois, notamment en l'absence d'antécédent pertinent ou de tumeur achromique, le diagnostic peut être plus difficile, que l'on ait affaire à une pièce de métastasectomie, d'une microbiopsie ou d'une cytoaspiration. Les critères de malignité sont à la fois *architecturaux* et *cytologiques*.

C'est parfois seulement le recours aux techniques d'immunohistochimie (positivité de Melan-A, HMB-45, S-100 et négativité des marqueurs épithéliaux ou hématologiques) qui permet alors d'établir le diagnostic.

En ce qui concerne la tumeur primitive, on distingue trois types histologiques principaux de mélanomes cutanés [22].

Mélanome pagétoïde. C'est le plus fréquent (environ 70 % des mélanomes cutanés), il est également appelé SSM (*superficial spreading melanoma*) ou superficiel extensif, caractérisé par une prolifération mélanocytaire atypique initialement intraépidermique (mélanome in situ) dont les cellules ascensionnent dans les couches superficielles de l'épiderme sous la forme de nids ou de cellules isolées (fig. 12.51). Secondairement, les nids cellulaires atteignent le derme papillaire (mélanome en phase de croissance radiale : RGP), puis le derme réticulaire, voire l'hypoderme (mélanome en phase de croissance verticale : VGP, ou *invasif*) ; cette dernière étape correspond cliniquement à la présence d'une nodulation et est corrélée avec un pronostic d'autant plus sévère que l'épaisseur de l'invasion est importante.

Ainsi, on définit l'*indice micrométrique de Breslow* (mesuré en mm) comme l'épaisseur tumorale depuis la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la plus profonde cellule tumorale (fig. 12.52). À ce stade d'atteinte dermique, on peut en outre observer une ulcération de l'épiderme, un nombre élevé de mitoses dermiques, une absence de stromaréaction inflammatoire et la présence d'embolies vasculaires ou d'images d'envahissement périnerveux ; tous ces éléments sont de pronostic défavorable et, combinés avec l'indice micrométrique de Breslow, permettent d'établir l'histopronostic initial.

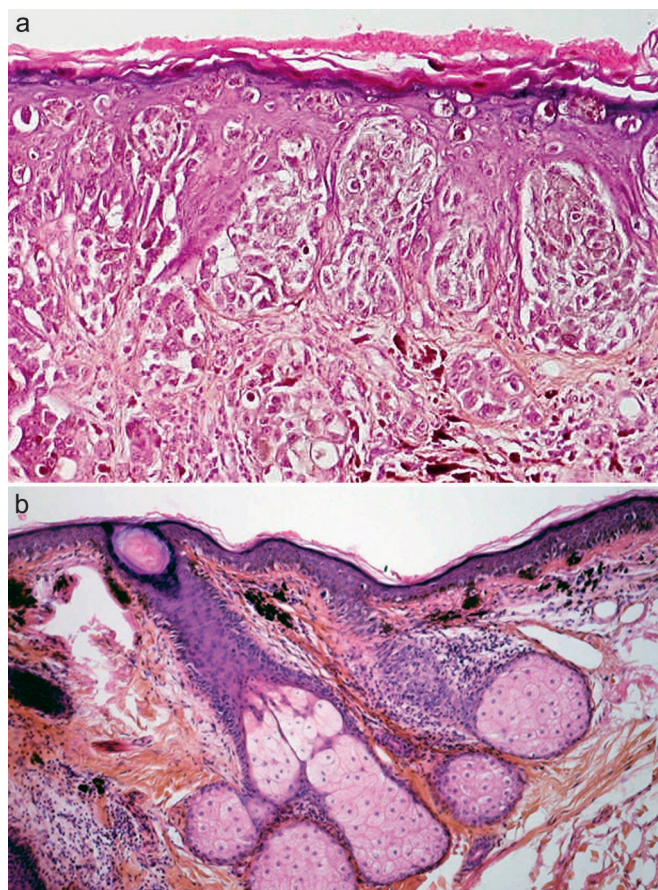


Fig. 12.51 Les deux types histopathologiques les plus fréquents de mélanome.

a. Mélanome pagétoïde observé dans la forme SSM (*superficial spreading melanoma*) : ascension intraépidermique des cellules néoplasiques. b. Mélanome de type lentigineux, ici dans le cas d'un lentigo malin (« mélanome de Dubreuilh »). La prolifération lentigineuse s'observe dans les mélanomes types LM (« de Dubreuilh »), ALM (acral lentigineux) et MLM (lentigineux des muqueuses) caractérisés par une prolifération mélanocytaire atypique s'étendant le long de la jonction dermoépidermique et dans le LM plongeant le long des annexes.

Mélanome lentigineux. Il représente environ 20 % des mélanomes et on en connaît plusieurs types en fonction de sa localisation anatomique. Le mélanome lentigineux des muqueuses (MLM) est le plus rare, le lentigo malin ou mélanome de Dubreuilh est le plus fréquent : il siège sur le visage et sur les zones chroniquement exposées au soleil des avant-bras, du décolleté ou des jambes. Le mélanome acrolentigineux siège sur les paumes, les plantes et les ongles.

Le point commun entre ces trois sous-types de mélanome est l'architecture de leur composante intraépidermique qui se développe sous forme de nids et de cellules isolées au niveau de la couche basale de l'épiderme sans envahir les couches suprabasales, au contraire de la forme pagétoïde (fig. 12.51). La composante dermique des mélanomes lentigineux présente les mêmes caractéristiques que celles du mélanome pagétoïde et leur histopronostic s'établit sur les mêmes critères. Les mélanomes lentigineux auraient une phase de croissance radiale (in situ, puis dans la couche papillaire du derme) beaucoup plus prolongée que celle des mélanomes pagétoïdes, d'où une opportunité plus grande de diagnostic précoce ; toutefois, à épaisseur égale, leur pronostic est équivalent à celui des mélanomes pagétoïdes.

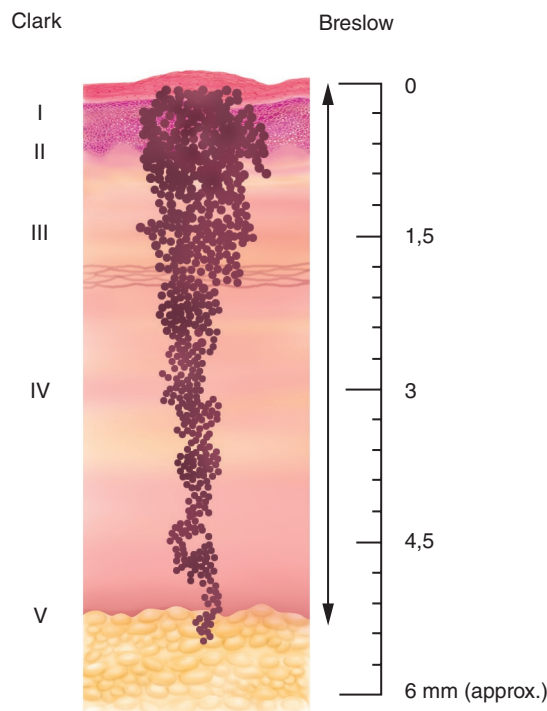


Fig. 12.52 Indice de Breslow : épaisseur en mm mesurée de la cellule la plus haut située à la plus profonde.

Niveaux de Clark : I = épiderme, II = derme papillaire sans le remplir totalement, III = comblant tout le derme papillaire, IV = derme réticulaire, V = hypoderme.

Mélanome nodulaire (NM). Il est beaucoup plus rare qu'on ne le pensait antérieurement et représente moins de 5 % des mélanomes primitifs. Il se définit par l'absence de critère histologique de phase de croissance radiale et par une masse tumorale intradermique sans composante jonctionnelle de quelque nature que ce soit (ni pagétoïde, ni lentigineuse). Son architecture est donc indistinguishable de celle d'une métastase cutanée de mélanome. Sa nature précise n'est pas clairement définie à ce jour, il est possible qu'il s'agisse d'une forme primitivement dermique de mélanome [4], d'un sous-type particulièrement agressif [3]. Il n'en reste pas moins vrai que les travaux classiques concernant le NM ont inclus un nombre important de cas qui seraient aujourd'hui considérés soit comme des mélanomes lentigineux ou pagétoïdes en phase de croissance verticale (désormais parfois dénommés mélanomes « pseudonodulaires »), soit des métastases cutanées de mélanome.

En outre, tout comme les deux autres formes classiques envisagées supra, son pronostic, à épaisseur micrométrique égale, reste identique. Les récentes études génomiques ne permettent pas à ce jour de considérer le NM comme un sous-type particulier de mélanome (cf. infra).

Autres formes histologiques plus rares. Elles ont une définition histologique assez précise, leur pronostic ne peut toutefois être établi selon les critères s'appliquant aux trois principaux sous-types. Il faut cependant souligner que leur prise en charge thérapeutique ne diffère pas de celle des autres mélanomes.

Le mélanome *desmoplastique* a un stroma hautement fibreux et les formes métastatiques sont particulièrement sensibles à l'immunothérapie anti-PD-1. Le mélanome *spitzoïde* est le sous-type le plus fréquemment rencontré dans les rares mélanomes pédiatriques. On peut également citer le mélanome *naevoïde*, le mélanome de *type animal* (ou de type « cheval »), le « naevus bleu malin ».

Tableau 12.9 Sous-types fréquents de mélanome

Exposition aux rayons ultraviolets	Mélanome en zone chroniquement exposée	Mélanome en zone exposée de façon intermittente	Mélanome en zone non exposée	
			Zone acrale	Muqueuses
Mutations fréquentes	<i>NRAS</i> <i>BRAF^{V600nonE}</i> <i>KIT</i>	<i>BRAF^{V600E}</i> <i>NRAS</i> <i>NF1</i>	<i>NRAS</i> <i>KIT</i>	<i>GNAQ</i> <i>SF3B1</i>
Terrain	> 70 ans Signes d'héliodermie	20-60 ans	Patients de phototype foncé (IV+)	
Siège	Visage, décolleté	Ubiquitaire	Paumes, plantes, doigts, orteils	Bouche, gland, vulve
Types histologiques fréquents	LM NM ¹ Desmoplastique	SSM NM ¹	ALM NM ¹	MLM NM ¹

ALM : mélanome acral lentigineux ; LM : lentigo malin ; MLM : mélanome des muqueuses ; NM : mélanome nodulaire ; SSM : mélanome superficiel extensif.

1. Le NM peut survenir dans toutes les situations.

D'après Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of skin tumours. 4th ed. Geneva : WHO ; 2018. p. 66-71.

Classification. La classification de l'OMS de 2018 a introduit neuf voies de mélanomagenèse s'articulant autour d'un modèle linéaire *nævus* → lésions de malignité intermédiaire (mélanocytome) → mélanome [23]. Elle combine des critères anatomopathologiques et biomoléculaires et la version de 2023 est assez similaire. Il s'agit toutefois d'une classification tournée vers les anatomopathologistes qui demeure provisoire. Surtout, il ne faut pas y voir un dogme puisque l'origine *nævique* de tous les mélanomes, en particulier des formes les plus fréquentes, est loin d'être établie à l'heure actuelle (cf. supra).

Pour le clinicien toutefois, quelques leçons d'intérêt clinique peuvent être tirées d'une telle classification :

- les mélanomes chez les patients jeunes (≤ 40 ans) surviennent généralement en zone non chroniquement insolaire sans signes d'héliodermie [24] ;
- le NM ne semble pas être un sous-type de mélanome individualisable d'un point de vue génétique et ne représente certainement que la phase verticale de n'importe quel sous-type de mélanome ;
- les mélanomes en zone non exposée au soleil sont rarement mutés pour *BRAF^{V600E}*, rendant improbable l'accès à une thérapie ciblée (cf. infra) ;

Les sous-types les plus fréquemment rencontrés sont résumés dans le [tableau 12.9](#).

Mélanocytomes. Ce sont des tumeurs intermédiaires entre le *nævus* et le mélanome. D'un point de vue moléculaire, elles ont plus d'une mutation oncogénique « pilote » et sont abordées dans le [chapitre 12-8](#). Leur prise en charge est peu codifiée et une reprise chirurgicale des mélanocytomes de haut grade avec 5-10 mm de marges de sécurité est généralement recommandée [25].

Tumeurs mélanocytaires de diagnostic de malignité difficile. Dans ces cas, l'examen histologique, souvent partagé par de multiples observateurs et généralement complété de techniques immunohistochimiques et moléculaires complexes (FISH [*fluorescent in situ hybridization*], CGH [*comparative genomic hybridization*]), ne permet pas de classer la lésion comme *nævus*, mélanocytome ou mélanome.

Le cas le plus simple concerne les tumeurs ambiguës superficielles intraépidermiques aussi appelées SAMPUS ou IAMPUS (*superficial/intraepidermal atypical melanocytic proliferations of uncertain significance*), leur pronostic en cas de malignité s'apparente à celle d'un mélanome *in situ* et leur prise en charge est simple en l'absence de risque de dissémination.

Beaucoup plus complexes dans leur prise en charge sont les tumeurs ambiguës dermoépidermiques encore appelées tumeurs mélanocytaires de pronostic incertain ou MELTUMP (*melanocytic*

tumor of uncertain malignant potential) [26]. Il s'agit le plus souvent de lésion *næviques* ou spitzoïdes pour lesquelles la bénignité ne peut être retenue pour certaine malgré l'absence de critères définitifs de malignité. Compte tenu de la profondeur de leur extension dermique, la signification pronostique en cas de sous-évaluation du potentiel malin constitue une préoccupation majeure et leur prise en charge thérapeutique est volontiers maximaliste, calquée sur celle des mélanomes d'épaisseur micrométrique équivalente.

Clinique et histoire naturelle

Dans sa forme typique initiale, le mélanome est une macule pigmentée asymétrique, à bords irréguliers, aux couleurs multiples du brun clair au noir en passant par le gris et parfois le rouge. Il faut noter à ce sujet que le caractère globalement sombre d'une lésion mélanocytaire, quoiqu'impressionnant pour le patient et son entourage, traduit bien plus souvent le phototype du patient que la malignité.

Au moment du diagnostic clinique, son diamètre est souvent supérieur ou égal à 6 mm. Les critères d'interrogatoire sont généralement peu fiables car la lésion a souvent été longtemps ignorée du patient ou de son entourage ; en revanche, lorsqu'une modification d'une lésion pigmentée est rapportée à l'interrogatoire, elle doit être considérée comme un symptôme très évocateur. Il peut alors s'agir d'un changement de forme, de contours, de couleur ou de sensations (apparition d'un prurit ou d'une gêne, très rarement d'une douleur).

Il est habituel de décrire par l'acronyme « ABCDE » (asymétrie – bords irréguliers – couleur inhomogène – diamètre ≥ 6 mm – évolution/extension) les cinq caractéristiques sémiologiques principales du mélanome ([fig. 12.53](#)) [27].

Habituellement, le mélanome se distingue des autres macules ou papules pigmentées dont le patient est porteur et constitue « un vilain petit canard » qui doit attirer l'attention [28].

La localisation du mélanome est ubiquitaire sur la surface cutanée ; il siège volontiers sur le visage ou en zone chroniquement exposée au soleil chez les sujets âgés, il est plus fréquent en zone exposée de manière intermittente au soleil chez l'adulte jeune, les membres inférieurs chez la femme, le tronc chez l'homme et chez la femme. Certaines formes topographiques sont responsables de présentations cliniques différentes abordées infra (cf. « [Formes anatomocliniques](#) »).

L'évolution de la tumeur primitive se fait plus ou moins rapidement vers l'extension en surface et la constitution d'une zone nodulaire (papule). Celle-ci peut alors s'ulcérer, voire saigner après un traumatisme mineur. Une gêne et/ou une douleur peuvent apparaître. Le diagnostic de tumeur maligne devient alors évident ([fig. 12.54](#)) mais malheureusement, ces symptômes indiquent une

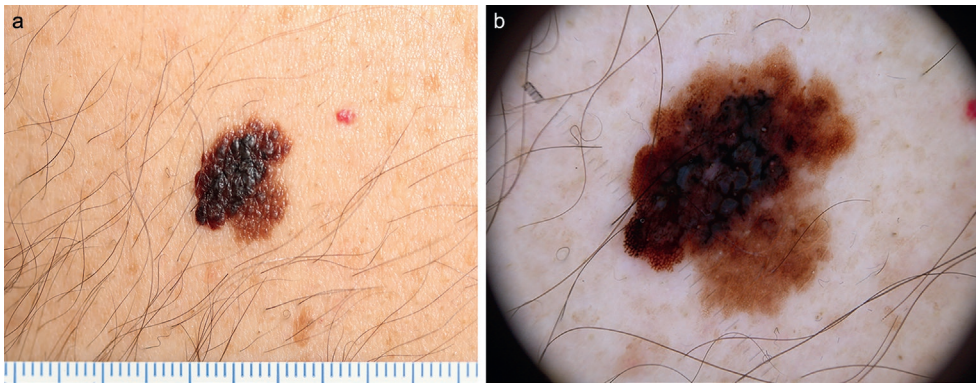


Fig. 12.53 Mélanome de type SSM (superficiel extensif) niveau III 0,4 mm.
a. Vue à l'œil nu. b. Dermoscopie avec un patron multicomposé et asymétrique.

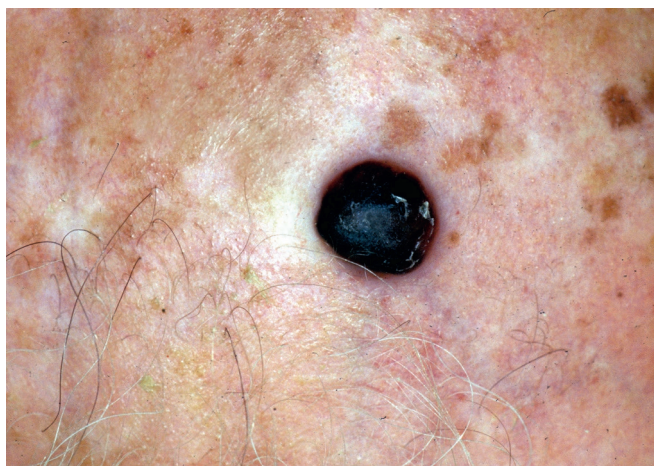


Fig. 12.54 Mélanome nodulaire.

phase avancée de la lésion primitive et donc un risque statistique plus important de dissémination métastatique soit synchrone soit, le plus souvent, décalée dans le temps.

La dissémination métastatique se produit le plus souvent initialement par voie lymphatique vers les ganglions de drainage immédiat mais aussi assez sous la forme de *métastases cutanées dites « en transit »* sur le trajet des vaisseaux lymphatiques superficiels entre la zone cutanée de la tumeur primitive et l'aire ganglionnaire de drainage (fig. 12.55). Cette dissémination métastatique peut être



Fig. 12.55 Métastases cutanées en transit de mélanome.

présente au moment du diagnostic initial mais, le plus souvent, elle ne devient détectable que dans les 5 à 10 ans après le traitement d'un mélanome primitif (apparemment) en « rémission complète ».

Le stade des métastases viscérales peut être découvert soit à l'occasion d'examens d'imagerie « de surveillance », soit en raison de l'apparition d'une dégradation de l'état général et/ou de symptômes de dissémination tumorale après le traitement d'un mélanome primitif. Le diagnostic peut aussi être de fait de novo à ce stade et c'est souvent la biopsie d'une lésion tumorale qui permet alors d'envisager le diagnostic étiologique [29].

Le mélanome cutané provoque principalement des métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales, cutanées et surrénales mais on peut observer des localisations osseuses, digestives, péritonéales, spléniques, cardiaques et médullaires.

Dans de rares cas d'envahissement hépatique majeur, on peut observer une *mélanodermie* (assombrissement de la couleur de la peau) accompagnée d'une mélanurie (urines noires). Ces symptômes ne constituent pas un syndrome paranéoplasique au sens strict du terme puisqu'ils sont dus à un effet de la masse tumorale elle-même, sécrétrice de mélanine.

À l'opposé, on observe aussi parfois une *dépigmentation* parfois improprement dénommée « vitiligo paranéoplasique du mélanome », due à une réaction auto-immune antimélanocytaire. Ce symptôme n'est pas réversible en fonction de l'évolution de la maladie et en dehors du cadre très particulier de certaines immunothérapies, et ne semble pas être lié au pronostic de l'affection.

La dermoscopie aide grandement le diagnostic clinique du mélanome : c'est une méthode non invasive d'examen clinique de la peau qui permet, par la mise en évidence d'une sémiologie plus fine, un diagnostic plus précoce et surtout une amélioration des capacités de diagnostic différentiel entre mélanome et autres macules/papules pigmentées de la peau [30, 31]. Elle permet de diminuer le nombre de lésions excisées.

La sémiologie dermoscopique est différente selon la topographie de la lésion, ainsi que sa nature pigmentée ou achromique. Dans la forme pigmentée en dehors d'une zone spéciale (zone palmo-plantaire, ongle, muqueuse, face et cicatrices), le mélanome pigmenté est caractérisé par un **patron multicomposé et asymétrique** (fig. 12.53) : il s'agit de l'association d'au moins trois patrons arrangés de façon asymétrique sur la surface de la lésion. Les patrons communément rencontrés sont :

- un réseau pigmenté parfois régulier, mais volontiers irrégulier avec des mailles et des entremailles de taille hétérogène ;
- des globules bruns : généralement distribués de façon asymétrique autour de la lésion ;
- des zones hypopigmentées sans structure ;
- des zones hyperpigmentées sans structure ;
- des stries radiaires ou des pseudopodes.

Chez certains sujets à haut risque de mélanome, l'usage de la *dermoscopie digitale* permet, en révélant des modifications imperceptibles à l'œil nu entre deux états d'une même lésion après 3 à 6 mois, des diagnostics encore plus précoces [32, 33]. Pour aller plus loin, le lecteur est invité à consulter l'ouvrage dédié à la dermoscopie chez le même éditeur [34].

Formes anatomocliniques

Outre le mélanome pigmenté de localisation non spéciale qui est généralement un mélanome pagétoïde, plusieurs autres formes anatomocliniques peuvent être individualisées avec des caractéristiques cliniques et dermoscopiques singulières.

Mélanome en zone chroniquement insolaée. Il s'agit de mélanomes lentigineux de type LM de Dubreuilh situés principalement sur la face mais aussi sur la face antérieure de jambe ou le décolleté où siègent des signes d'héliodermie. Ils sont mutés *BRAF*^{V600nonE} (*V600K* typiquement), *NRAS* ou *KIT*. La macule pigmentée caractérise le LM et peut atteindre une superficie importante (fig. 12.56). La dermoscopie des LM de la face diffère de celle observée sur peau glabre par la présence de nombreux ostiums folliculaires. Les signes dermoscopiques en faveur du diagnostic sont la présence de cerclage partiel des ostiums jusqu'à leur oblitération complète, des lignes pigmentées interfolliculaires qui peuvent confluer en structures rhomboïdales et des images de granulation (fig. 12.57).



Fig. 12.56 Lentigo malin («mélanome de Dubreuilh»).

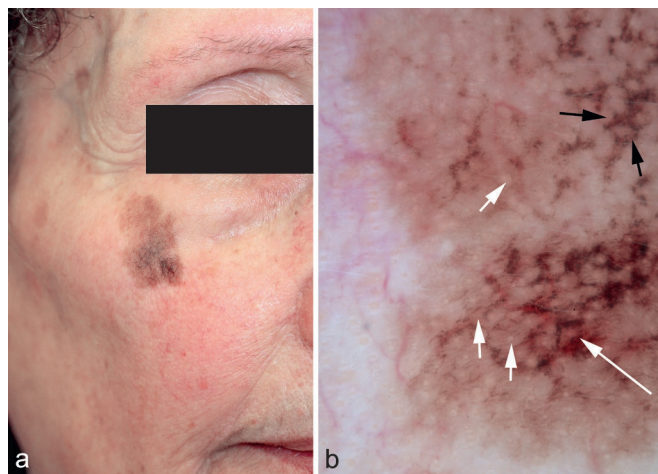


Fig. 12.57 Lentigo malin («mélanome de Dubreuilh»).

L'examen dermoscopique (b) objective des zones de pigmentation losangique dite rhomboïde (grande flèche blanche), des images d'envahissement folliculaire soulignant le contour des ouvertures folliculaires (petites flèches blanches) et des images de granulation (*peppering* : petites flèches noires).

Cependant, ces signes sont discrets, voire absents à la phase de croissance horizontale initiale du LM et sont donc peu performants pour son diagnostic précoce. Dans cette topographie, le diagnostic différentiel est particulièrement difficile avec la kératose actinique pigmentée, la kératose séborrhéique ou le lentigo solaire, et une approche dermoscopique « inversée » peut aider le clinicien à porter un diagnostic précoce en excisant toute lésion pigmentée faciale ne présentant pas des caractéristiques évocatrices d'un lentigo ou d'une kératose actinique pigmentée sur plus de la moitié de sa surface [34].

Mélanome acral. Avec le mélanome unguéal, c'est quasiment la seule la forme rencontrée chez les patients de phototype foncé (V et VI selon Fitzpatrick) et il s'agit d'ALM. En zone palmoplantaire, l'ALM est caractérisé en dermoscopie par un *patron parallèle des crêtes* qui contraste avec le patron parallèle des sillons observé habituellement dans les nævus acraux (fig. 12.58).

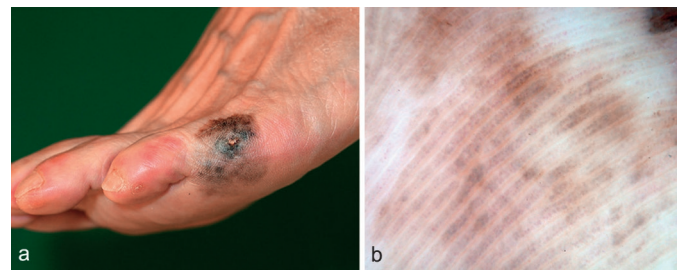


Fig. 12.58 Mélanome acrolentigineux plantaire (a).

Noter en dermoscopie un patron parallèle des crêtes caractéristique de cette entité (b).

Mélanome unguéal. Il se développe à partir de la matrice de l'ongle et provoque initialement une bande pigmentée unguéale longitudinale (*melanonychia striata longitudinalis* ou mélanonychie longitudinale) (fig. 12.59). Le retard diagnostique souvent observé devant ces formes tient plus à la méconnaissance de cette forme de mélanome qui peut évoluer pendant plusieurs années avant d'être traité [35]. Avec le temps, la lésion évolue vers une extension périunguéal de la pigmentation (signe de Hutchinson), puis une destruction de la tablette unguéale et enfin une tumeur ulcéro-bourgeonnante volontiers partiellement ou totalement achromique (fig. 12.60). Le diagnostic différentiel se fait particulièrement avec les autres causes de mélanonychie longitudinale (cf. chapitre 15-1).

Mélanome des muqueuses. Il peut concerner les muqueuses labiales, orales, génitales ou périanales. Histologiquement, il s'agit de mélanome lentigineux MLM. Il se manifeste par une macule pigmentée irrégulière et asymétrique dont le diagnostic est difficile. La dermoscopie peut montrer un voile bleu blanc, la combinaison de plusieurs patrons dermoscopiques disposés de façon asymétrique

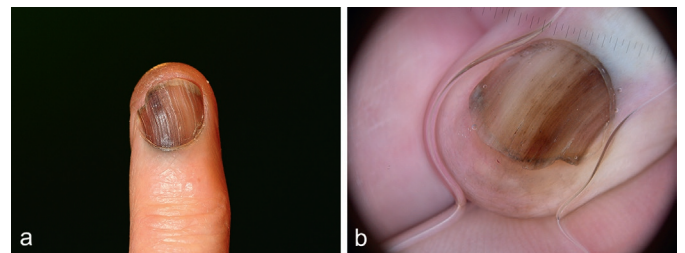


Fig. 12.59 Mélanome acrolentigineux unguéal

L'aspect clinique montre une mélanonychie longitudinale recouvrant la totalité de la tablette unguéale (a). L'examen dermoscopique montre un patron irrégulier, hétérochrome, avec des bandes irrégulières en largeur et en espacement ainsi qu'un signe de Hutchinson peu visible à l'œil nu avec un patron irrégulier diffus au niveau de l'hyponychium (b).



Fig. 12.60 Mélanome acral lentigineux ulcéré unguéal et périunguéal de l'hallux.

et/ou un patron vasculaire atypique [36]. En plus du diagnostic différentiel habituel des mélanomes pigmentés (cf. infra), la distinction avec une mélanose muqueuse est particulièrement difficile.

Mélanome achromique. Rarement le mélanome primitif est, dès la phase initiale de son développement, totalement dépourvu de pigment. Tous les sous-types de mélanome peuvent être achromiques. Le diagnostic est alors extrêmement difficile et repose sur l'interrogatoire (modification d'une lésion cutanée) et sur la dermoscopie (critères vasculaires). Le caractère achromique est toutefois souvent tardif ou partiel : dans ce cas, le diagnostic est aidé par la présence de reliquats pigmentaires visibles soit à l'œil nu, soit seulement en dermoscopie. Malheureusement, le diagnostic du mélanome achromique est souvent tardif, parfois seulement porté par l'examen histopathologique d'une tumeur ulcérobourgeonnante (fig. 12.61).

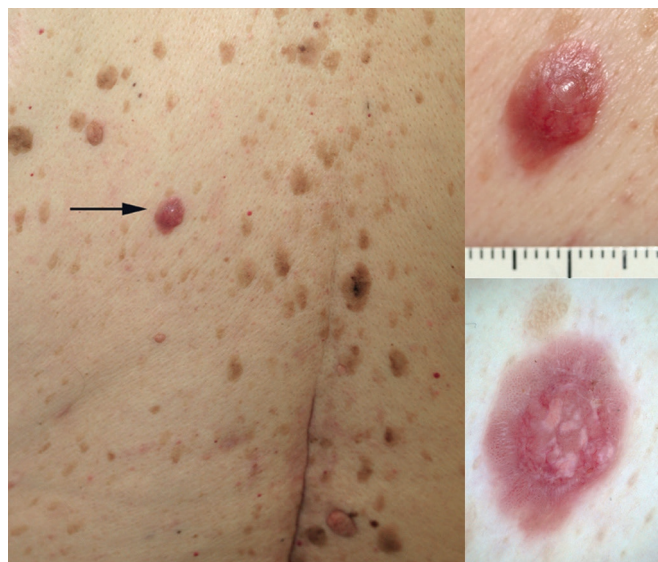


Fig. 12.61 Mélanome achromique.

L'aspect dermoscopique objective un patron vasculaire polymorphe associant à la fois des images de points et globules, des images de vaisseaux linéaires et irréguliers, et des images de plages rouge laiteux.

Mélanome de primitif inconnu. Il concerne environ 5% des mélanomes : il s'agit de la découverte de métastases de mélanome sans primitif retrouvé. L'atteinte est généralement ganglionnaire mais peut être viscérale [37]. La priorité est de s'assurer qu'il n'existe pas un mélanome cutané dans le territoire de drainage du ganglion atteint. Ensuite, dans l'état actuel des connaissances, il peut s'agir d'un mélanome primaire cutané régressif ou d'un authentique mélanome

ganglionnaire. Dans ce cas, les mélanocytes ganglionnaires seraient issus d'un nævus pigmentaire cutané et acquerraient ensuite des mutations oncogéniques successives permettant le passage vers un mélanome.

Mélanome sur nævus congénital géant. Il peut survenir à distance de la lésion principale et singulièrement sur les méninges ; dans le cas où il survient sur la lésion principale, son diagnostic est difficile et malheureusement souvent tardif compte tenu des éléments sémiologiques associés liés au nævus lui-même volontiers hétérochrome et irrégulier en surface (fig. 12.62). La palpation des vastes nævus congénitaux et l'apprentissage de l'autopalpation par le patient lui-même sont les seules méthodes applicables. Ce mélanome n'a pas ou peu de rapport avec les mutations induites par les rayons UV étant donné sa profondeur. Le diagnostic différentiel avec des nodules prolifératifs peut être difficile.

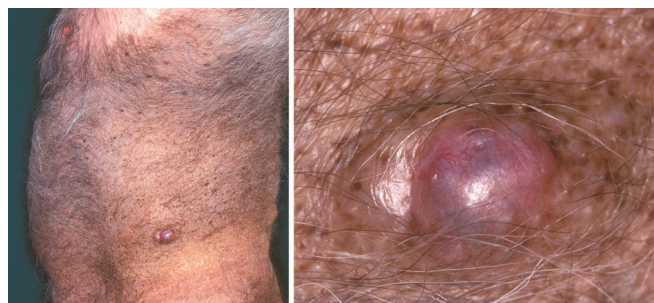


Fig. 12.62 Mélanome sur nævus congénital.

Diagnostic différentiel

Il se pose avec toutes les lésions cutanées pigmentées.

Le nævus mélanocytaire (cf. chapitre 12-8) est une prolifération mélanocytaire bénigne d'origine proprement tumorale (nævus acquis) ou d'origine malformative (nævus congénital ou hamartomateux). Dans la majorité des cas, le diagnostic différentiel est aisé devant une lésion monochrome, stable, de relative petite taille et symétrique. Toutefois, les cas difficiles sont nombreux et il est de règle de conseiller l'exérèse et l'examen histopathologique de toute lésion suspecte.

Parmi ces cas difficiles, on peut noter le *nævus récurrent d'Ackermann* qui est la résurgence d'une prolifération nævique à la suite de l'exérèse incomplète d'un banal nævus, ou le nævus traumatisé.

L'examen dermoscopique, et dans certains cas le recours à la dermoscopie digitale, permet de limiter le nombre d'exérèses inutiles de lésions bénignes mais, dans l'état actuel des connaissances, il reste préférable de retirer une lésion suspecte qui pourrait être un « faux positif » plutôt que de retarder le diagnostic d'un authentique mélanome.

La kératose séborrhéique pigmentée (cf. chapitre 12-2) est une tumeur épidermique bénigne parfois très fortement pigmentée et souvent asymétrique et hétérochrome. Sa surface est cornée et revêtue d'une couche « graisseuse ». L'examen dermoscopique est ici encore fondamental dans l'établissement du diagnostic différentiel, bien qu'il puisse être très difficile [38].

Le dermatofibrome pigmenté (cf. chapitre 12-10) est une lésion fibroblastique dermique accompagnée d'une hyperkératose épidermique qui peut être fortement pigmentée. La dermoscopie peut aider au diagnostic différentiel mais c'est surtout la palpation mettant en évidence un noyau dur enchâssé dans le derme qui permet de résoudre la plupart des problèmes.

L'hémangiome thrombosé est une lésion très sombre à croissance rapide et à présentation pseudotumorale inquiétante, l'examen dermoscopique permet un diagnostic différentiel aisé en montrant un patron sacculaire.

Le CBC pigmenté (cf. chapitre 12-4) est une tumeur cutanée maligne épithéliale d'origine pileuse parfois pigmentée, la présence d'une surface brillante («perlée») et l'examen dermoscopique permettent un diagnostic différentiel qui n'empêche pas de proposer l'exérèse et l'examen histopathologique de la lésion.

Le diagnostic différentiel des formes achromiques se pose principalement avec toutes les tumeurs malignes cutanées ulcérobourgeonnantes et singulièrement avec le CSC, le CBC ulcéré, la tumeur à cellules de Merkel, les carcinomes annexiels ou une métastase cutanée. Ici, la dermoscopie est moins performante mais révèle souvent un patron vasculaire atypique **obligeant le clinicien à redoubler de vigilance devant toute lésion rose palpable**.

Pour la pratique

Devant toute lésion pigmentée *plane*, la prise en charge diagnostique dépend de l'index de suspicion :

- ▶ élevée : excision ;
 - ▶ faible : abstention devant la quasi-certitude d'une lésion bénigne ;
 - ▶ intermédiaire : excision chirurgicale à privilégier.
- En revanche, s'il y a de nombreuses autres lésions similaires et/ou si la lésion est dans une zone dont la rançon cicatricielle est importante, une surveillance par dermoscopie digitale peut être proposée.

Devant une lésion pigmentée **palpable**, la certitude diagnostique est obligatoire : seules la non-excision ou l'excision sont des options viables. La surveillance par dermoscopie digitale n'a pas sa place au risque d'observer l'évolution d'un mélanome déjà invasif avec un potentiel métastatique.

Autres examens d'imagerie cutanée

L'échographie cutanée ne permet pas d'affiner le diagnostic clinique du mélanome mais parfois d'en apprécier la pénétration en profondeur dans le derme. Enfin, la microscopie confocale de réflectance *in vivo* est un outil diagnostique non invasif dont les observations, de niveau quasi histologique, permettent une meilleure acuité diagnostique dans des cas difficiles pour lesquels la biopsie pourrait entraîner des conséquences fonctionnelles ou esthétiques importantes comme sur le visage [39].

Stadification et pronostic

L'indice micrométrique de Breslow est le facteur pronostique clé. Il correspond à l'épaisseur maximale (en mm arrondi au 10^e) entre la couche granuleuse et la dernière cellule tumorale. Quel que soit le sous-type histologique du mélanome, le pronostic est similaire à l'indice de Breslow égal.

Les autres facteurs histopronostiques importants sont la présence ou non d'une ulcération, l'index mitotique et la nature de l'infiltrat immunitaire. Le niveau de Clark reflète le niveau anatomique de l'infiltrat tumoral, il est donc assez similaire à l'indice micrométrique de Breslow et en pratique supplanté par celui-ci dans l'établissement du pronostic.

La biopsie du ganglion sentinelle (SLNB) est proposée, dans les centres qui la pratiquent, en option et après consentement éclairé du malade sur le **caractère exclusivement pronostique des résultats de cette recherche** [40, 41], lorsque l'index micrométrique de Breslow est supérieur ou égal à 0,8 mm ou pour les tumeurs avec un index de Breslow inférieur à 0,8 mm mais qui sont ulcérées. Dans ces indications, la SLNB ne doit, sauf exceptions, également

être proposée que si un traitement adjuvant est envisagé en cas de positivité de l'examen et seulement si ce traitement adjuvant n'est pas déjà directement accessible sur les données histopronostiques (stades AJCC IIb et IIc) de la tumeur primitive (cf. infra).

Les examens d'imagerie sont facultatifs en cas de mélanome T1a ($\leq 1,0$ mm). Une *échographie ganglionnaire de l'aire de drainage* est proposée pour tout mélanome de plus de 1,0 mm d'épaisseur. Un *scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien* peut être proposé en cas de mélanome épais et/ou ulcéré [42].

Ces examens sont indiqués pour les mélanomes avec métastases ganglionnaires ou avant la réalisation de toute SLNB puisque la découverte d'une métastase à distance rendrait inutile une telle procédure. Une *IRM cérébrale* est réalisée en cas de suspicion de métastase cérébrale sur le scanner pour mieux caractériser les lésions et/ou une atteinte leptoméningée. Le *TEP-scanner* est un examen plus sensible mais également plus coûteux et contraignant que le scanner : ses indications se discutent au cas par cas.

La recherche d'une mutation activatrice de BRAF est proposée à partir du stade IIb ou en cas d'évolution métastatique. Elle est retrouvée dans environ la moitié des mélanomes et il s'agit majoritairement d'une substitution d'une valine vers l'acide glutamique sur le codon 600 (V600E), plus rarement d'une mutation V600K, aboutissant à l'activation constitutionnelle de la voie B-Raf → MEK → ERK stimulant la survie et la prolifération tumorale. La présence de *BRAF*^{V600E} ou *V600K* est prédictive d'une réponse aux thérapies ciblées inhibant la voie des MAP-kinases (cf. infra).

Une mutation activatrice *NRAS* concerne environ 25 % des mélanomes sans conséquence thérapeutique disposant d'une AMM à l'heure actuelle [43]. Les mutations de *BRAF* et *NRAS* sont mutuellement exclusives alors que les mutations de *NF1* sont fréquemment associées à des mutations de *BRAF* ou *NRAS*. La perte de fonction de *NF1* aboutit à une activation de la voie des MAP-kinases. Les mélanomes qui ne sont pas mutés pour l'un de ces trois gènes sont qualifiés de *triple wild-type* mais ils sont mutés pour d'autres oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (cf. supra).

La recherche de la mutation activatrice de *BRAF* se fait soit en immunohistochimie (restreinte à V600E) soit, mieux, par génotypage sur du matériel tumoral, que ce soit la tumeur primitive ou une métastase.

La 8^e édition de la classification de l'AJCC est l'outil le plus communément utilisé pour stratifier le pronostic des patients en tenant compte du stade TNM de l'UICC (tableau 12.10) [44] : l'indice micrométrique de Breslow et le statut d'ulcération (T), l'atteinte ganglionnaire ou métastatique cutanée en transit (N) ainsi que la

Tableau 12.10 Classification TNM des mélanomes selon l'UICC

Classification T		
Classe	Index micrométrique de Breslow	Ulcération
Tx	Épaisseur tumorale non évaluable	Non applicable
T0	Primitif inconnu	Non applicable
Tis	Non applicable	Non applicable
T1	$\leq 1,00$ mm	Inconnue/non notifiée
T1a	$< 0,80$ mm	Pas d'ulcération
	$< 0,80$ mm	Présence d'une ulcération
T1b	$0,8-1,00$ mm	Avec ou sans ulcération
	$0,8-1,00$ mm	Avec ou sans ulcération
T2	$1,00-2,00$ mm	Inconnue/non notifiée
T2a	$1,00-2,00$ mm	Pas d'ulcération

(Suite)

Mélanome cutané

Tableau 12.10 Suite

Classification T		
Classe	Index micrométrique de Breslow	Ulcération
T2b	]1,00-2,00] mm	Présence d'une ulcération
T3	]2,00-4,00] mm	Inconnue/non notifiée
T3a	]2,00-4,00] mm	Pas d'ulcération
T3b	]2,00-4,00] mm	Présence d'une ulcération
T4	> 4 mm	Inconnue/non notifiée
T4a	> 4 mm	Pas d'ulcération
T4b	> 4 mm	Avec ulcération
Classification N		
Classe	Ganglions métastatiques régionaux	Métastases satellites et/ou « en transit »
Nx	Pas d'évaluation	Non applicable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire	Absentes
N1a	Infraclinique (ganglion sentinelle+)	Absentes
N1b	1 ganglion clinique (palpable)	Absentes
N1c	Absents	Présentes
N2a	2 à 3 ganglions infracliniques (sentinelles)	Absentes
N2b	2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	Absentes
N2c	1 ganglion clinique ou infraclinique	Présentes
N3a	≥ 4 ganglions infracliniques (sentinelles)	Absentes
N3b	≥ 4 ganglions dont 1 clinique Conglomérat de ganglions	Absentes
N3c	≥ 2 ganglions cliniques ou infracliniques Conglomérat de ganglions	Présentes
Classification M		
Classe	Topographie des métastases	Taux des lactico-déshydrogénases
M0	Aucune métastase à distance	Non applicable
M1a	Cutanée à distance, tissus mous (dont muscle) ou ganglions en dehors de l'aire de drainage immédiat	Non connu : M1a Normal : M1a(0) Élevé : M1a(1)
M1b	Poumon avec ou sans sites M1a	Non connu : M1b Normal : M1b(0) Élevé : M1b(1)
M1c	Toutes autres localisations sauf système nerveux central	Non connu : M1c Normal : M1c(0) Élevé : M1c(1)
M1d	Atteinte du système nerveux central en l'absence ou en présence d'autres localisations	Non connu : M1d Normal : M1d(0) Élevé : M1d(1)

UICC : Union for International Cancer Control.

Tableau 12.11 Stadification du mélanome selon la 8^e édition de l'AJCC

Stade anatomopathologique	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a ou b ou T2a	N1a	M0
	T1a ou b ou T2a	N2a	M0
IIIB	T2b ou T3a	N1a	M0
	T0 ou tous T1 ou tous T2 ou T3a	N1b	M0
	T0 ou tous T1 ou tous T2 ou T3a	N1c	M0
	T2b ou T3a	N2a	M0
	Tous T1 ou tous T2 ou T3a	N2b	M0
IIIC	T3b ou tous T4	N1a	M0
	T3b ou tous T4	N1b	M0
	T3b ou tous T4	N1c	M0
	T3b ou tous T4	N2a	M0
	T0 ou T3b ou tous T4	N2b	M0
	T0 ou T3b ou tous T4	N2c	M0
	Tous T sauf T0 et T4b	N3a	M0
	Tous T (dont T0) sauf T4b	N3b	M0
	Tous T (dont T0) sauf T4b	N3c	M0
IIID	T4b	N3a, b ou c	M0
IV	Quel que soit T	Quel que soit N	M1 a, b, c ou d

AJCC : American Joint Commission for Cancer.

D'après Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et coll. Melanoma of the skin. In : Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et coll. AJCC cancer staging manual. 8^e ed. Cham : Springer ; 2017. p. 563-85.

présence de métastase viscérale (M). La classification AJCC est détaillée dans le [tableau 12.11](#) [45].

Le pronostic du mélanome en fonction du stade AJCC est présenté [tableau 12.12](#) [45]. Au stade métastatique le pronostic du mélanome reste sombre malgré d'incontestables progrès thérapeutiques intervenus au cours des dernières années. Schématiquement le pronostic dépend des possibilités d'application de traitements « balistique » (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) des métastases, de la topographie des lésions secondaires (poumon, ganglions distants et peau plus favorables que les autres localisations, localisation au cerveau plus défavorable que toute autre localisation) et de l'importance de la masse tumorale globale et de son activité

Tableau 12.12 Pronostic du mélanome selon la classification de l'AJCC, 8^e édition

Stade	Survie (%)	
	À 5 ans	À 10 ans
0	100	100
IA	99	98
IB	97	94
IIA	94	88
IIB	87	82
IIC	82	75
IIIA	93	88
IIIB	83	77
IIIC	69	60
IIID	32	24
IV	< 5	< 2

AJCC : American Joint Commission for Cancer.

D'après Gershenwald JE, et coll. Ann Surg Oncol 2018 ; 25 : 2105.

métabolique (évaluée imparfaitement et approximativement par le taux plasmatique des lactates déshydrogénases ou LDH).

Cette classification de l'AJCC demeure imparfaite puisqu'au sein des stades II et III subsiste une importante hétérogénéité pronostique de telle sorte que les mélanomes de stade IIB et IIC ont un pronostic plus péjoratif que ceux de stade IIIA. Enfin, elle n'illustre pas correctement l'hétérogénéité des scénarios, en particulier au stade métastatique où il existe un groupe de malades avec une évolution très rapidement péjorative, explosive, un autre avec une évolution lente émaillée de récurrences locales ou locorégionales, et un entre-deux majoritaire.

Principes du traitement

Comme tous les cancers, le traitement du mélanome doit être décidé au cours d'une RCP d'oncodermatologie (ou en ayant recours à l'avis complémentaire d'une RCP d'oncodermatologie). Après consultation d'annonce du diagnostic, qui doit être tracée dans le dossier médical, le patient se voit remettre en outre une proposition personnalisée de soin(s) également tracée.

Stade de la tumeur cutanée localisée de bas risque (stades IA/B et IIA)

Chirurgie

C'est le traitement de référence du mélanome cutané chaque fois que c'est possible. La reprise chirurgicale diminue le risque de récurrence locale et est réalisée jusqu'au fascia sans l'emporter, en respectant des marges de sécurité déclinées selon l'index micrométrique de Breslow [46] : de 0,5 cm dans les mélanomes in situ hors LM, de 1 cm dans les mélanomes lentigineux et les mélanomes d'épaisseur micrométrique inférieure à 1 mm, et de 2 cm maximum dans les mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 1,00 mm.

Ainsi, il est assez habituel d'opérer les mélanomes cutanés en deux temps :

- un premier temps à but diagnostique et histopronostique où l'on réalise l'exérèse de l'intégralité de la lésion (lorsque c'est techniquement possible) avec des marges courtes, sans réalisation de plastie de couverture et en orientant une éventuelle suture dans l'axe du drainage lymphatique présumé afin de ne pas modifier le drainage

lymphatique (pour ne pas compromettre le geste repérage, par lymphoscintigraphie isotopique, du ou des ganglions sentinelles qui peuvent faire l'objet d'une biopsie éventuelle) ;

- un second temps opératoire de recoupe élargie organisé par la suite afin d'adapter les marges à l'index micrométrique de Breslow. Ce geste peut être couplé à une biopsie du ou des ganglions sentinelles après double repérage isotopique et coloré. Lorsque la SLNB est effectuée, son examen histologique est réalisé avec des coupes sériées et immunomarquages complémentaires [47].

Alternatives à la chirurgie

Elles sont rares dans le traitement du mélanome cutané primitif, et peuvent parfois être proposées dans les cas de mélanome lentigineux de la face chez des patients difficilement opérables soit en raison de la taille ou de la topographie de la lésion, soit en raison de la fragilité générale du malade. Il peut s'agir d'une radiothérapie superficielle [48] ou, hors AMM mais avec de nombreuses preuves d'efficacité dans la littérature, d'immunothérapie locale par imiquimod [49]. De telles alternatives ne peuvent être décidées qu'au cours d'une RCP d'oncodermatologie.

Stade de la tumeur cutanée localisée de haut risque (stades IIB et IIC)

En plus de la chirurgie décrite supra, un traitement par immunothérapie adjuvante par anticorps monoclonal anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) pour 12 mois peut être proposé en sachant qu'il prolonge la survie sans récurrence et la survie sans métastase à distance dans deux essais de phase 3 (cf. chapitre 22-5) [50, 51]. Un tel traitement est donc réalisé après la reprise chirurgicale du mélanome. Le rationnel d'un traitement adjuvant repose sur le fait que le mélanome invasif (comme d'autres cancers) est capable de former des niches métastatiques précliniques de façon précoce et indétectable avec les techniques d'investigation contemporaines. Ainsi, un tel traitement ciblerait ces métastases microscopiques.

Stade des métastases ganglionnaires dans l'aire de drainage (stades III)

Chirurgie

C'est le traitement de référence du mélanome chaque fois que c'est possible. Il s'agit alors de réaliser un *curage ganglionnaire* de l'aire de drainage atteinte. L'évidement ganglionnaire n'est désormais plus proposé dans les cas de micrométastases ganglionnaires infracliniques dépistées seulement par la SLNB en l'absence de bénéfice sur la survie globale [40].

Traitements adjuvants

L'*IFN-α* est désormais abandonné dans cette indication dans les pays où l'on dispose des traitements adjuvants par inhibiteur de tyrosine-kinase et/ou anti-PD-1 [52].

Surtout, **les immunothérapies anti-PD-1 ou les thérapies ciblées anti-B-RAF et anti-MEK** (en cas de mutation activatrice identifiée, cf. chapitre 22-5) pour une durée de 12 mois ont montré un impact sur la durée de survie sans récurrence (en fonction des études) chez les patients en rémission complète après le traitement chirurgical de métastases ganglionnaires et/ou viscérales (en fonction des études) de mélanome [53-55]. Ces traitements ont obtenu l'AMM dans cette indication sans que l'on puisse établir une hiérarchie entre eux en l'absence d'essai face à face.

Récemment, la mise au point d'un **vaccin à acide ribonucléique messenger (ARNm) sous-cutané et personnalisé à partir de néoantigènes tumoraux** du patient a montré sa faisabilité en combinaison avec le pembrolizumab et sa supériorité par rapport au pembrolizumab seul en traitement adjuvant des mélanomes opérés de stades IIIB-IV en termes de survie sans récurrence et sans métastase à distance dans un essai de phase 2 [56].

Traitements néoadjuvants

Aux stades III-IV, la présence de métastases est une source importante de néoantigènes qui peuvent stimuler une réponse immunitaire antitumorale à travers le recrutement de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et leur activation à travers la présentation d'antigènes, quoiqu'affaiblie par les mécanismes d'évasion immunitaire mis en place par la tumeur. Un traitement néoadjuvant désigne l'administration d'un médicament avant toute chirurgie. Dans le cadre du mélanome stades IIIB-IV, **l'immunothérapie néoadjuvante anti-PD-1** administrée par pembrolizumab en 3 injections sur une période de 6 semaines préalablement à la chirurgie et suivie d'une immunothérapie adjuvante anti-PD-1 pour un total de 12 mois a montré sa supériorité en termes de survie sans récurrence par rapport à une immunothérapie adjuvante anti-PD-1 seule dans un essai de phase 2 [57]. Le rationnel est de profiter de la présence des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques antitumoraux *déjà recrutés* sur le site tumoral pour les revigorer, les étendre et les mobiliser vers des niches prémétastatiques afin qu'ils y exercent une immunosurveillance efficace. À l'heure de la rédaction de ces lignes, l'indication néoadjuvante n'a pas encore obtenu d'AMM.

Des essais cliniques plus précoces sont également prometteurs quant à l'utilisation néoadjuvante des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK.

L'avantage de tels schémas thérapeutiques est également qu'ils permettent à l'anatomopathologiste d'apprécier la réponse pathologique à l'immunothérapie anti-PD-1 néoadjuvante (complète, partielle, absente), laquelle est prédictive de la rechute ultérieure [58].

Perspectives et questions en suspens

Que ce soit aux stades IIB/IIC ou III, les traitements adjuvants (et néoadjuvants) posent la question clinique de *l'impact de la séquence thérapeutique sur la survie globale* : faut-il administrer précocement ces traitements au plus grand nombre pour en faire bénéficier une fraction ou les réserver lors de la récurrence ? Dans l'essai évaluant le nivolumab contre l'ipilimumab en situation adjuvante, l'amélioration de la survie sans récurrence par le nivolumab ne s'est pas traduite par une amélioration de la survie globale [59]. Les dernières données indiquent que la thérapie ciblée adjuvante n'améliore pas la survie globale.

Comme pour d'autres cancers, **la corrélation entre un bénéfice en survie sans progression et en survie globale n'est donc pas automatique avec l'immunothérapie et les thérapies ciblées**. Un élément de réponse sera également donné par les résultats de survie globale de l'étude qui testait le pembrolizumab adjuvant versus placebo dans les mélanomes de stade III opérés avec un *crossover* vers le pembrolizumab dans le bras placebo à la progression.

Le rythme des changements thérapeutiques est très rapide de telle sorte que la comparaison de toutes ces études en situation néo et/ou adjuvante devient difficile. Des études portant sur la séquence et la durée (arbitraire) des traitements adjuvants doivent être réalisées pour mieux personnaliser la prise en charge des patients. Par exemple, certaines données indiquent qu'une réponse pathologique complète à une immunothérapie anti-PD-1 néoadjuvante semble prédictive d'un faible risque de récurrence, posant la question de l'utilité (ou de la futilité) pour le malade de poursuivre une immunothérapie adjuvante dans cette situation [58].

Enfin, le coût et la soutenabilité de ces traitements pour la société ainsi que les effets indésirables, rarement graves mais potentiellement permanents (surtout pour les immunothérapies anti-PD-1), rendent urgente l'identification de biomarqueurs prédictifs pour sélectionner les sous-populations de patients qui bénéficieraient le plus de ces traitements tout en épargnant ceux chez qui ils seraient futiles soit car le traitement est voué à l'échec, soit car les bénéfices escomptés sont minces. Récemment, un outil d'aide à la prédiction du risque de récurrence a été développé et peut servir de base pour l'estimation et la discussion de la balance bénéfice/risque avec les patients atteints d'un mélanome de stade II-III [60].

Stade métastatique (stade IV)

Traitements localisés

Si une approche chirurgicale est possible (lésion unique ou lésions groupées et accessible[s]), elle doit être privilégiée mais c'est relativement rare. En cas de résection complète, un traitement adjuvant devra être envisagé par la suite en RCP (cf. supra).

Les traitements balistiques, comme la radiothérapie stéréotaxique ou l'usage de sondes émettrices de radiofréquences, ont également leur place en cas de localisations peu nombreuses et accessibles. La **radiothérapie cérébrale stéréotaxique** a particulièrement un rôle dans le contrôle de maladies oligométastatiques cérébrales ; en revanche, la radiothérapie panencéphalique n'a plus sa place compte tenu de sa toxicité importante (cf. chapitre 22-4).

Traitements systémiques

Dans la majorité des cas toutefois, le traitement du mélanome métastatique repose sur des thérapeutiques systémiques dont l'emploi a été bouleversé depuis quelques années par l'introduction de stratégies thérapeutiques nouvelles [61].

Chimiothérapies cytostatiques. Il s'agit de la dacarbazine, de la carmustine (la fotémustine n'est plus disponible), du paclitaxel et des sels de platine qui sont administrés par voie intraveineuse, ou du témozolomide per os. Ils sont de moins en moins utilisés et le plus souvent alors en monothérapie et seulement en 2^e ou 3^e ligne. Leur taux de réponse est faible, variant de 11 à 24 % selon les études dont on doit par ailleurs souligner les faiblesses méthodologiques. La plupart des auteurs s'accordent sur le faible impact de ces médicaments sur la survie globale, mais de remarquables exceptions individuelles existent. L'usage de combinaisons de cytostatiques est désormais abandonné. La chimiothérapie sur membre isolé-perfusé avec melphalan ± TNF- α est parfois utilisée avec succès symptomatique dans les métastases en transit sur un membre toutefois, si ce traitement améliore un peu la qualité de vie des patients, il a un impact très limité sur la survie globale.

Inhibiteurs de B-RAF (cf. chapitre 22-5). Ce sont des thérapies dites « ciblées » dont certaines disposent d'une AMM (vémurafénib, dabrafénib, encorafénib). Le vémurafénib, le dabrafénib et l'encorafénib ciblent spécifiquement les protéines-kinases mutantes $BRAF^{V600E/K}$ et inhibent la prolifération cellulaire médiée par la voie des MAP-kinases. Utilisés chez les patients où une telle mutation a été identifiée, le taux de réponse est élevé (autour de 70 %) et assez rapide. La survie sans progression est significativement supérieure à celle obtenue avec les agents cytostatiques classiques [62, 63].

Malheureusement, outre leur coût élevé, ces molécules ont pour inconvénient des effets indésirables parfois paradoxaux (induction de cancers cutanés) [64] et souvent sérieux (environ 30 à 40 % de réduction de dose ou d'arrêt prématuré pour toxicité [62, 63]). Les trois molécules n'ont pas été comparées, ce qui ne permet donc pas d'établir leur intérêt respectif.

Il faut enfin noter que si l'impact sur la qualité de vie des patients répondeurs est spectaculaire, des échappements sont quasi systématiquement observés après quelques mois de traitement par l'un ou l'autre de ces agents avec une durée moyenne de réponse variant de 6 à 10 mois selon les études.

Inhibiteurs de MEK. Le tramétinib, le cobimétinib et le binimétinib sont des inhibiteurs de MEK qui, en monothérapie, augmentent significativement la durée de survie sans progression et la survie globale des patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E/K}$ mais *l'intérêt de ces molécules est surtout la possibilité de les combiner avec les inhibiteurs de B-RAF* [61, 65] pour à la fois une moindre toxicité notamment cutanée, et une plus longue durée d'action. De nombreuses autres molécules « ciblant » les voies stimulatrices

de la mitose dans le mélanome avec ou sans mutation de *BRAF* (mutations de *NRAS*, de *c-KIT*, etc.) sont encore en développement et l'inclusion dans ces essais doit demeurer une priorité tant que les résultats du traitement du mélanome métastatique resteront ce qu'ils sont à ce jour [43].

Immunothérapies. Elles représentent l'une des révolutions thérapeutiques dans le mélanome. L'IFN était la première immunothérapie mais n'a plus d'AMM dans le mélanome métastatique et l'interleukine 2 seule ou en combinaison avec des cytostatiques n'est plus considérée comme une thérapeutique raisonnable du mélanome métastatique. Les immunothérapies contemporaines dans le mélanome sont des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, lesquels inhibent l'activation des lymphocytes T et diminuent ainsi la réponse immune antitumorale (description plus détaillée du rationnel et de leur profil de sécurité dans le chapitre 22-5).

Ipilimumab. C'est un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). Son taux de réponse est relativement faible en 1^{re} ligne (10,9 % dans l'étude pivot [66]) mais les répondeurs ont une survie très significativement prolongée (33 et 24 % à 18 mois et 2 ans respectivement). La toxicité est de nature principalement auto-immune (colites, hypophysites, dysthyroïdies auto-immunes notamment) mais la gestion des effets indésirables est assez bien codifiée et leur traitement, notamment par corticothérapie systémique, ne diminue pas l'efficacité thérapeutique [66, 67].

Cet agent n'est toutefois désormais pratiquement plus utilisé en monothérapie en 1^{re} ligne car il est supplanté par les anticorps anti-PD-1 : il conserve de rares indications en dans le cadre d'essais cliniques ou en association avec les anti-PD-1. Son utilisation en 2^e ligne thérapeutique n'a pas d'AMM en France.

Anticorps anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab). Ils sont désormais les agents les plus utilisés en 1^{re} ligne dans le mélanome métastatique lorsque les patients ne sont pas éligibles (ou s'ils refusent d'entrer) dans un essai clinique. Ils agissent en inhibant le récepteur PD-1, lequel produit un signal inhibant l'activation des lymphocytes T en se liant à ses ligands PD-L1 et PD-L2 exprimés par des cellules immunes et tumorales.

Les travaux disponibles montrent un taux de réponse élevée en monothérapie en 1^{re} ligne (environ 40 %) [68, 69] avec une fraction de patients qui ont une réponse durable dans le temps. La médiane de survie globale est d'environ 40 mois.

Les effets indésirables sont d'ordre auto-immun, notamment aux niveaux pulmonaire, digestif et cutané.

Association anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Elle a montré une supériorité en termes de survie globale par rapport à la monothérapie ipilimumab en 1^{re} ligne sans que cela soit formel en comparaison à la monothérapie anti-PD-1 (survie globale de 43 vs 37 % à 10 ans de suivi minimal) [70]. Le schéma thérapeutique ayant l'AMM est l'association nivolumab et ipilimumab toutes les 3 semaines pour 4 injections, puis le nivolumab seul toutes les 2 semaines. Surtout,

elle entraîne une *surtoxicité importante* (environ 50-60 % d'effets indésirables de grade 3/4). Son indication est donc à discuter au cas par cas, en particulier en cas de métastase cérébrale (cf. infra).

Association anti-PD-1 et anti-LAG-3. Le LAG-3 (*lymphocyte-activation gene 3*) est un autre point de contrôle immunitaire membranaire qui réprime l'activation des lymphocytes T cytotoxiques par des mécanismes qui restent peu clairs. Son inhibition par le rélatlimab en combinaison avec le nivolumab améliore la survie sans progression des patients atteints d'un mélanome de stade IV en 1^{re} ligne par rapport à la monothérapie anti-PD-1 avec un bénéfice en termes de survie globale [71]. Cette combinaison a obtenu une AMM en 2025 pour les tumeurs dont l'expression de PD-L1 est inférieure à 1 % en immunohistochimie.

Son principal avantage réside dans un profil de toxicité relativement favorable (environ 25-30 % d'effets indésirables de grade 3/4) par rapport à l'association nivolumab-ipilimumab. Cependant, un essai comparant ces deux associations n'est pas à l'ordre du jour.

Stratégie et séquence thérapeutique

La stratégie thérapeutique dans le mélanome métastatique non résécable repose donc, aujourd'hui encore plus qu'hier, sur ***l'inclusion des patients dans les essais cliniques*** afin, bien sûr, d'améliorer les connaissances mais surtout de faire bénéficier les malades de traitements encore indisponibles mais probablement plus prometteurs que les produits disponibles à ce jour. À défaut, il semble largement admis qu'une ***immunothérapie anti-PD-1***, en monothérapie ou en combinaison avec une immunothérapie anti-CTLA-4 ou anti-LAG-3, soit le traitement de référence de 1^{re} ligne du mélanome métastatique quel que soit le statut mutationnel de *BRAF*. L'utilisation d'une thérapie ciblée anti-B-Raf et anti-MEK en 1^{re} ligne demeure justifiée en cas de nécessité d'obtention d'une réponse tumorale rapide dans les scénarios d'évolution rapide (cf. chapitre 22-5). La combinaison d'emblée d'une thérapie ciblée avec une immunothérapie n'a pas de bénéfice sur la survie globale.

Particularités des métastases cérébrales

Elles demeurent la localisation métastatique la plus péjorative qui soit, qu'importe la charge tumorale ailleurs. L'exclusion des patients atteints de métastases cérébrales dans la plupart des essais thérapeutiques sur le mélanome métastatique fait que la stratégie thérapeutique est moins codifiée. En cas de métastases cérébrales peu nombreuses et de relative petite taille, la ***radiothérapie stéréotaxique*** (cf. chapitre 22-4) est un traitement clé. La radiothérapie panencéphalique n'a plus sa place.

En complément de la radiothérapie où seul lorsque cette dernière est impossible, le traitement médical par immunothérapie ou thérapie ciblée demeure très décevant en cas de métastases cérébrales *symptomatiques* (céphalées, syndrome déficitaire, comitialité, etc.). En l'absence de symptôme en lien avec les métastases cérébrales, la double immunothérapie par anti-PD-1 et anti-CTLA-4 donne des résultats encourageants malgré un profil de toxicité important [72].

Thérapeutique

Mélanome de stades IA-B, IIA

Chirurgie élargie de la tumeur primaire

Mélanome de stade IIB-C

- ▶ Chirurgie élargie de la tumeur primaire
- ▶ Immunothérapie adjuvante par anti-PD-1 pendant 12 mois ou essai clinique

Mélanome de stade IIIA

- ▶ Chirurgie élargie de la tumeur primaire (en fait réalisée avant, en même temps que la SLNB)
- ▶ Pas de curage ganglionnaire
- ▶ Traitement adjuvant par anti-PD-1 (pembrolizumab/nivolumab) pour 12 mois ou essai clinique
- ▶ **En cas de mutation de $BRAF^{V600E/K}$** : traitement adjuvant par anti-PD-1 (pembrolizumab/nivolumab) **ou** par thérapie ciblée (dabrafénib + tramétinib) pour 12 mois **ou cas par cas** (AMM) ou essai clinique

Mélanome de stade IIIB-D et de stade IV résécable

- ▶ Discussion d'une immunothérapie néoadjuvante par anti-PD-1 (hors AMM) ou essai clinique
- ▶ Chirurgie de la tumeur primaire et curage ganglionnaire de l'aire atteinte
- ▶ Traitement adjuvant par anti-PD-1 (pembrolizumab/nivolumab) pour 12 mois ou essai clinique
- ▶ **En cas de mutation de $BRAF^{V600E/K}$** : traitement adjuvant par anti-PD-1 (pembrolizumab/nivolumab) **ou** par thérapie ciblée (dabrafénib + tramétinib) pour 12 mois (AMM) ou essai clinique

Mélanome de stade IV non résécable

1^{re} ligne

- ▶ 1^{re} intention : inclusion dans un essai clinique
- ▶ 2^e intention : monothérapie anti-PD-1 (pembrolizumab/nivolumab)
- ▶ Alternatives :
 - association anti-PD-1 + anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 + anti-LAG-3
 - en cas de mutation $BRAF^{V600E/K}$ et de nécessité d'une réponse rapide : thérapie ciblée anti-B-Raf et anti-MEK (vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib, encorafénib + binimétinib)

2^e ligne, après progression

- ▶ Si possible : inclusion dans un essai clinique de 2^e ligne
- ▶ Alternatives de 2^e ligne :
 - si immunothérapie anti-PD-1 en 1^{re} ligne et absence de mutation de $BRAF$: chimiothérapies cytostatiques (dacarbazine, fotémustine)
 - si immunothérapie anti-PD-1 en 1^{re} ligne et présence d'une mutation $BRAF^{V600E/K}$: thérapie ciblée anti-B-Raf et anti-MEK
 - soins de support exclusifs

Surveillance

Seule la surveillance du mélanome aux stades cliniques I et II en rémission complète fait l'objet d'un consensus national [42, 73]. Le rythme est :

- semestriel pour les stades IA-IB pendant 3 ans, puis annuel à vie. La surveillance est exclusivement clinique ; la répétition des examens d'imagerie n'est pas conseillée en l'absence de signe d'appel clinique ;
- trimestriel pour les stades IIA-IIB pendant 3 ans, puis annuel à vie. En plus de l'examen clinique, une échographie trimestrielle de l'aire de drainage est recommandée pendant 3 ans ;
- trimestriel pendant 3 ans pour le stade IIC, puis semestriel pendant 2 ans, puis annuel à vie. Une échographie trimestrielle de l'aire de drainage est recommandée pendant 3 ans.

Aux stades ganglionnaires après chirurgie réputée complète, la surveillance du mélanome ne fait l'objet d'un consensus, elle est cependant habituellement trimestrielle et repose le plus souvent sur des examens d'imagerie qui peuvent inclure une imagerie cérébrale thoracique abdominale et pelvienne avec une grande variabilité d'un centre à l'autre.

Au stade de la maladie métastatique, le mélanome est surveillé à un rythme dicté par la symptomatologie, la thérapeutique choisie, l'état général du malade, et les examens à réaliser doivent être adaptés à la situation clinique.

Prévention

Prévention primaire

Elle repose sur le seul facteur environnemental identifié à ce jour : l'exposition aux UV. Elle est cruciale pour les populations à peau claire résidant en zones fortement exposées au soleil mais, à ce jour, aucune mesure de photoprotection n'a démontré son efficacité de manière certaine au niveau des populations.

Les mesures de photoprotection sont principalement l'interdiction des UV artificiels et de la recherche du bronzage, et la protection vestimentaire en cas d'activité de plein air, en particulier entre 11 et 18 h. Les produits topiques photoprotecteurs, écrans ou filtres solaires, doivent être utilisés en complément de la protection vestimentaire mais ne peuvent la remplacer.

Après diagnostic d'un mélanome

Le patient doit se protéger du soleil et provoquer un examen dermatologique systématique de ses apparentés au 1^{er} degré [73]. La recherche d'une mutation germinale prédisposant au mélanome chez le patient est recommandée en présence de [74] :

- ≥ 2 mélanomes invasifs (LM exclu) avant 75 ans chez des apparentés du 1^{er} ou 2^e degré ;
- ≥ 2 mélanomes invasifs (LM exclu) avant 75 ans chez le même individu ;
- un antécédent de cancer du pancréas (peut remplacer un antécédent de mélanome dans l'une ou l'autre des deux situations ci-dessus pour constituer également une indication de test).

Dépistage systématique du mélanome et surdiagnostic

Les programmes de dépistage systématique du mélanome mis en place dans le Land allemand de Schleswig-Holstein, puis généralisés à l'Allemagne n'ont pas montré de bénéfice net en termes de mortalité spécifique par mélanome [75, 76].

Bien que les pratiques dermatologiques américaines soient différentes des européennes (avec en particulier la place plus importante du *shaving* dans la prise en charge des lésions pigmentées), il a été démontré qu'il existe un *surdiagnostic* dans le mélanome avec un patron commun qui est l'augmentation de l'incidence du mélanome sans hausse de la mortalité spécifique ou globale [77]. Un patron similaire avec dissociation des courbes d'incidence et de mortalité a déjà été observé dans le Bas-Rhin par le passé [3].

Il semblerait que le dépistage primaire du mélanome concerne principalement des patients appartenant à une catégorie socioprofessionnelle aisée, ayant un meilleur accès aux soins et aboutisse majoritairement à des diagnostics de mélanome in situ ou de faible épaisseur [78, 79]. Les patients chez qui un diagnostic de mélanome in situ est porté ont une mortalité spécifique par mélanome supérieure à une population contrôle (bien que très faible) mais surtout une mortalité globale *plus faible* qu'une population contrôle corroborant le fait que le mélanome in situ est un marqueur d'une population en meilleure santé que la moyenne [80].

Ainsi, ce faisceau de données indique que bien que l'incidence des mélanomes épais semble en augmentation, ce sont surtout les mélanomes in situ et de faible épaisseur qui contribuent principalement à la hausse de l'incidence du mélanome sans se traduire par un effet sur la mortalité, laquelle a surtout baissé récemment grâce aux progrès thérapeutiques réalisés aux stades avancés.

Pour contrecarrer la mortalité liée au retard diagnostique dans le mélanome, il semble plus important de faciliter l'accès aux soins des populations les plus défavorisées et de sensibiliser les populations de phototype foncé à reconnaître un mélanome qui est généralement acral et peu influencé par l'exposition aux rayons UV [81].

Conclusions

Le mélanome est une tumeur maligne principalement cutanée mais ubiquitaire dont le traitement et donc le diagnostic précoce demeurent à ce jour la meilleure garantie de survie. Des efforts doivent donc être faits pour en mieux faire connaître les caractéristiques cliniques aux stades précoces.

RÉFÉRENCES

- Lapôtre-Ledoux B, et coll. *BEH* 2023, 12-13, 188.
- Psaty EL, et coll. *Int J Dermatol* 2010, 49, 362.
- Lipsker D, et coll. *Br J Dermatol* 2007, 157, 338.
- Zalaudek I, et coll. *Arch Dermatol* 2008, 144, 1375.
- Pollock PM, et coll. *Nat Genet* 2003, 33, 19.
- Shain AH, et coll. *N Engl J Med* 2015, 373, 1926.
- Hayward NK, et coll. *Nature* 2017, 545, 175.
- Shain AH, et coll. *Cancer Cell* 2018, 34, 45.
- Viros A, et coll. *Nature* 2014, 511, 478.
- Thomas NE, et coll. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 1693.
- Laughery MF, et coll. *Cell Rep* 2020, 33, 108401.
- Newell F, et coll. *Nat Commun* 2020, 11, 5259.
- Pampena R, et coll. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 938.
- Dessinioti C, et coll. *Br J Dermatol* 2021, 185, 101.
- Stark MS, et coll. *J Invest Dermatol* 2018, 138, 1636.
- Moon H, et coll. *Cell Stem Cell* 2017, 21, 665.
- Baggiolini A, et coll. *Science* 2021, 373, eabc1048.
- Pozniak J, et coll. *Cell* 2024, 187, 166.
- Karras P, et coll. *Nature* 2024, 629, 543.
- Benboubker V. *Front Immunol* 2022, 13, 873116.
- Bories N, et coll. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1224.
- Abbas O, et coll. *Am. J. Dermatopathol* 2014, 36, 363.
- Elder DE, et coll. *WHO Classification of skin tumours*, 4th ed. WHO, Geneva, 2018, 66.
- McMeniman EK, et coll. *Br J Dermatol* 2020, 183, 357.
- de la Fouchardière A, et coll. *Virchows Arch Int J Pathol* 2021, 479, 3.
- Pusiol T, et coll. *Pathologica* 2012, 104, 70.
- Thomas L, et coll. *Dermatol Basel Switz* 1998, 197, 11.
- Grob JJ, et coll. *Arch. Dermatol* 1998, 134, 103.
- Sève P, et coll. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008, 20, 658.
- Kittler H, et coll. *Lancet Oncol* 2002, 3, 159.
- Argenziano G, et coll. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 54.
- Salerni G, et coll. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 805.
- Tromme I, et coll. *Br J Dermatol* 2012, 167, 778.
- Thomas L. *Manuel de dermoscopie*. Elsevier Masson, Paris, 2021.
- Phan A, et coll. *Br J Dermatol* 2009, 162, 765.
- Ronger-Savle S, et coll. *Br J Dermatol* 2011, 164, 54.
- Anbari KK, et coll. *Cancer* 1997, 79, 1816.
- Carrera C, et coll. *Dermatology* 2017, 233, 471.
- Pellacani G, et coll. *JAMA Dermatol* 2022, 158, 754.
- Morton DL, et coll. *N Engl J Med* 2014, 370, 599.
- Gershenwald JE, et coll. *J Clin Oncol* 1999, 17, 976.
- Guillot B, et coll. *Bull Cancer (Paris)* 2016, 103, 743.
- Boespflug A, et coll. *Ther Adv Med Oncol* 2017, 9, 481.
- Gershenwald JE, et coll. *Melanoma of the skin*. In: Amin MB, et coll. *AJCC cancer staging manual*. Springer, Cham, 2017, 563.
- Gershenwald JE, et coll. *Ann Surg Oncol* 2018, 25, 2105.
- Thomas JM, et coll. *N Engl J Med* 2004, 350, 757.
- Cochran AJ, et coll. *Cancer* 2000, 89, 236.
- Fogarty GB, et coll. *Br J Dermatol* 2014, 170, 52.
- Buettiker UV, et coll. *Arch Dermatol* 2008, 144, 943.
- Luke JJ, et coll. *Future Oncol* 2019, 16, 4429.
- Kirkwood JM, et coll. *Nat Med* 2023, 29, 2835.
- Eggermont AMM, et coll. *Eur J Cancer* 2012, 48, 218.
- Weber J, et coll. *N Engl J Med* 2017, 377, 1824.
- Eggermont AMM, et coll. *N Engl J Med* 2018, 378, 1789.
- Long GV, et coll. *N Engl J Med* 2017, 377, 1813.
- Weber JS, et coll. *Lancet* 2024, 403, 632.
- Patel SP, et coll. *N Engl J Med* 2023, 388, 813.
- Menzies AM, et coll. *Nat Med* 2021, 27, 301.
- Ascierto PA, et coll. *Lancet Oncol* 2020, 21, 1465.
- Stassen RC, et coll. *Lancet Oncol* 2024, 25, 509.
- Pasquali S, et coll. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 2, CD011123.
- Chapman PB, et coll. *N Engl J Med* 2011, 364, 2507.
- Hauschild A, et coll. *Lancet* 2012, 380, 358.
- Dalle S, et coll. *N Engl J Med* 2011, 365, 1448.
- Flaherty KT, et coll. *N Engl J Med* 2012, 367, 1694.
- Hodi FS, et coll. *N Engl J Med* 2010, 363, 711.
- Robert C, et coll. *N Engl J Med* 2011, 364, 2517.
- Hamid O, et coll. *Ann Oncol* 2019, 30, 582.
- Robert C, et coll. *J Clin Oncol* 2020, 38, 3937.
- Wolchok JD, et coll. *J Clin Oncol* 2022, 40, 127.
- Long GV, et coll. *NEJM Evid.* 2023, 2, EVID0a2200239.
- Tawbi HA, et coll. *Lancet Oncol* 2021, 22, 1692.
- Négrier S, et coll. *Ann Dermatol Venereol* 2005, 132, 79.
- Avril MF, et coll. *Ann Dermatol Venereol* 2015, 142, 26.
- Eisemann N, et coll. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014, 57, 77.
- Kaiser M, et coll. *Eur J Health Econ* 2018, 19, 355.
- Welch HG, et coll. *N Engl J Med* 2021, 384, 72.
- Matsumoto M, et coll. *JAMA Dermatol* 2022, 158, 504.
- Adamson AS, et coll. *JAMA Intern Med* 2022, 182, 1181.
- Patel VR, et coll. *JAMA Dermatol* 2023, 159, 703.
- Rosenthal A, et coll. *J Am Acad Dermatol* 2023, 88, 560.